

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1922

THÈSE

N° 232

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jean PIÉRI

Interne des Hôpitaux de Marseille
Décoré de la Croix de guerre

LE VITILIGO
CHEZ LES ADDISONIENS

Président : M. E. SERGENT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTE DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, rue Racine, 45

1922

828

252

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

825

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1922

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jean PIÉRI

Interne des Hôpitaux de Marseille
Décoré de la Croix de guerre

LE VITILIGO
CHEZ LES ADDISONIENS

Président : M. E. SERGENT, professeur



PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTE DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, rue Racine, 45

1922

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
 ASSESSEUR : G. POUCHET
 PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale.	ANDRÉ BROCA
Chimie organique et Chimie générale.	DESGREZ
Bactériologie.	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	MARCEL LABBÉ
Pathologie médicale.	RENON
Pathologie chirurgicale.	LECENE
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie.	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale.	POUCHET
Thérapeutique.	CARNOT
Hygiène.	BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale.	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance.	MARFAN
Clinique des maladies des enfants.	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies contagieuses.	TEISSIER
Clinique chirurgicale.	DELBET
	GOSSET
	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique.	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
Clinique d'accouchements.	BAR
	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile.	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique.	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale.	PIERRE DUVAL

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FISSINGER	LELORIER	REITTERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LEREBoullet	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ(A.)
CHAMPY	GUILLEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE HENRI	MULON	VILLARET
DEBRE	LAINEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'en rend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE
[MARIUS PIÉRI

Agrégé et Docteur ès lettres

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE CHARLES

Chevalier de la Légion d'honneur

Tué héroïquement à l'ennemi.

A MA MÈRE

A MA SŒUR

A MON FRÈRE ERNEST

Chevalier de la Légion d'honneur

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR EMILE SERGENT

Officier de la Légion d'honneur
Professeur de Clinique propédeutique
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de la Charité

A MON JURY DE THÈSE

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE MARSEILLE

A MES MAITRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE MARSEILLE

AVANT-PROPOS

Avant d'entreprendre l'exposé de cette thèse, nous adressons à M. le Professeur Sergent qui a bien voulu l'inspirer l'expression de notre respectueuse gratitude pour l'accueil plein de bienveillance dont il a bien voulu nous honorer.

Nous aurions voulu suivre davantage son enseignement et recueillir ses précieux conseils; mais l'éloignement nous a rendu difficile l'accomplissement de ce désir. Nous ne pouvons que le regretter vivement tout en nous remémorant le plaisir profond que nous ressentîmes à glaner, au cours de nos séjours dans la capitale, quelques heures de conférences ou d'exposés cliniques dont nous nous efforcions toujours de tirer le meilleur profit.

A l'heure où s'achèvent nos études, nous unissons en une même pensée de respectueux attachement et de profonde reconnaissance nos maîtres des hôpitaux et de l'Ecole de Médecine de Marseille.

Auprès d'eux, nous n'avons trouvé que bienveillance et encouragements, au début de nos études d'abord, lorsque quelques-uns de nos aînés entreprirent avec ténacité de nous montrer la voie, après la guerre ensuite, quand nous nous retrouvâmes, moins nombreux mais toujours ardents pour reprendre le travail interrompu.

Nous remercions ici M. le professeur C. Oddo, dont nous avons eu l'honneur d'être l'élève, pour les précieux enseignements qu'il nous a prodigués dès le début de nos études médicales; M. le Professeur Olmer dont nous avons l'heureuse fortune d'être actuellement l'interne, et qui, par sa science éclairée et son inlassable bonté, nous attache profondément à notre service hospitalier. Nous remercions également de tout notre cœur M. le Professeur Mattei : il fut pour nous un ami et un maître;

nous lui devons le plus pur de l'éducation de notre jeunesse et le meilleur de notre formation médicale.

Notre pensée va vers nos maîtres en chirurgie, MM. le Professeur Reynès, Professeur Marcel Brun, Dr Riss dont nous fûmes successivement l'interne et qui nous témoignèrent toujours une affectueuse sollicitude dont nous conserverons à jamais le souvenir.

Nous ne voulons pas terminer cette courte préface sans apporter à nos camarades de l'Ecole de Médecine de Marseille et des Hôpitaux le témoignage de notre bonne et franche amitié, en adressant particulièrement à nos Anciens qui nous préparèrent à l'Internat : Drs Jean Sédan, Antoine Martin-Laval, Antoine Dor, l'expression de notre affectueuse gratitude.

Notre souvenir tout fait d'émotion et de fierté se retourne vers ceux de nos camarades qui sont tombés vaillamment pour la défense du Pays et dont nous saluons l'inoubliable exemple.

LE VITILIGO

CHEZ LES ADDISONIENS

INTRODUCTION

Nous n'avons en en vue dans ce court travail que de présenter quelques cas cliniques recueillis dans la littérature médicale et d'y joindre nos observations personnelles afin de mettre en lumière ce fait particulier dont l'étude pourrait, peut-être, apporter une contribution à la pathogénie des pigmentations pathologiques : le vitiligo des addisoniens.

Nous avons d'abord défini ce qu'on entend par vitiligo ; nous en avons fait un bref historique et nous l'avons décrit.

Nous avons ensuite passé rapidement en revue ses manifestations dans les diverses affections et nous l'avons montré tel qu'il se présente chez des addisoniens lorsqu'aucune étiologie n'est susceptible d'expliquer son apparition. Nous avons joint nos observations à cette première partie de notre thèse.

Nous avons cru bon, ensuite, de présenter quelques-unes des hypothèses mises en avant pour l'explication de la mélanodermie et du vitiligo, c'est-à-dire des pigmentations pathologiques telles qu'elles se présentent chez les addisoniens en particulier et chez tous les insuffisants glandulaires en général. La théorie nerveuse seule nous a retenu par une sympathie bien explicable parce que raisonnée et appuyée sur des faits incontestables.

Nous avons adopté la théorie de M. le professeur Sergent qui voit dans le vitiligo et la mélanodermie des addisoniens une manifestation d'origine sympathique. Nous croyons avoir suffisamment justifié les raisons de notre choix.

Nous savons quelle est l'importance du domaine sympathique et des manifestations physio-pathologiques dans l'organisme : ne fait on pas dériver, aujourd'hui, de la sympathicotomie les réactions anaphylactiques et colloïdoclasiques, telles que vaso-

constriction périphérique, chute de pression et même leucopénie ?

C'est dire l'horizon immense què la pathologie du sympathique nous permet d'entrevoir ; c'est expliquer la nécessité de la connaissance approfondie de ses connexions avec les glandes endocrines ; c'est justifier l'intérêt qui se rattache à toutes ses manifestations cliniques dont aucune ne doit nous laisser indifférent.

LE VITILIGO

1° Définition

Le vitiligo est une dyschromie cutanée caractérisée par l'apparition et le développement de taches blanches nettement limitées et entourées d'une zone d'hyperpigmentation.

Ce n'est donc pas seulement une achromie comme pouvait le penser Kaposi lorsqu'il écrivit son traité sur les maladies de la peau, mais bien une véritable dyschromie résultant de l'inégale répartition du pigment cutané, ainsi que l'ont affirmé Besnier et Doyon.

Le vitiligo doit être considéré comme morbide, comme toute coloration irrégulière, « qu'elle soit, dit Hébra, circonscrite ou répandue ; que la peau ait une couleur plus formée ou plus pâle qu'elle ne devrait l'avoir ; qu'elle se trouve dégarnie de poils ou qu'elle en soit recouverte » ; et, pourrait-on ajouter, que ces poils subissent ou non l'albification qui atteint le tégument cutané.

Il est à la fois dyschromateux et hyperchromateux puisqu'il est constitué par la réunions de deux états : une dyschromie, et une hyperchromie qui l'entoure de façon plus ou moins étendue.

2° Historique

Il paraît dériver du mot vitulus, veau, ainsi que le prétend Celse dans son *Traité de la Médecine* (chapitre XIV), vraisemblablement parce que l'aspect de la peau d'un vitiligineux rappelle les taches blanches dont est marbrée la peau du veau. Celse distinguait trois colorations pathologiques de la peau :

Le mélas, l'alphos, la leuce.

Le mélas ($\mu\epsilon\lambda\alpha\varsigma$, noir), désignait une coloration noire de la

peau, l'alphos (ἀλφός, blanc), et la leuce (λεύκη, blanc), la formation de taches blanches, l'alphos se distinguant de la leuce par une tendance plus grande à l'extension et une atteinte plus profonde se traduisant par l'albification des poils.

Le vitiligo était donc très anciennement connu ; depuis, de nombreux auteurs l'ont décrit seul ou associé à d'autres états morbides et son étiologie a été l'objet de nombreuses recherches.

3. Division et description

Le vitiligo a été distingué en congénital et acquis, général ou partiel. Congénital, il n'est pas autre chose qu'un vice de conformation de la peau qui ne subit aucune modification depuis la naissance jusqu'à la mort.

Acquis, il apparaît insidieusement et subit une évolution lente et progressive : en un point quelconque du tégument on voit apparaître une petite tache blanche, lenticulaire, qui va s'élargissant peu à peu ; en même temps surviennent d'autres petites taches en d'autres endroits du corps. Elles s'étendent sans cesse cependant que les parties périphériques prennent une teinte plus foncée qui rehausse leur blancheur, « comme si, dit Raynaud le pigment refoulé s'accumulait à la circonférence ». Généralement d'une blancheur éclatante, la coloration peut parfois être teintée de rose. A un moment donné, l'extension des taches s'arrête : le vitiligo est constitué. A l'encontre de ce que prétendent certains auteurs, tels que Hébra, la marche du vitiligo n'est pas constamment extensive ; cependant il est des genres de vitiligo qui peuvent subir des variations indéfinies et continues dans leur forme et dans leur étendue.

On observe le vitiligo sur les téguments de toutes les régions du corps. Ils n'atteint pas les muqueuses. Il affecterait de préférence les parties découvertes ou celles qui sont le siège de frottements. Dans sa marche il peut envahir toute la surface du corps : chez les nègres on assiste alors à ce phénomène paradoxal des nègres blancs (1).

La forme des taches est assez irrégulière : en général le vitiligo affecte une forme ronde ou ovalaire : il peut également se présenter sous la forme de traînées longitudinales. Les dimen-

1. Les nègres mulâtres qui ont du vitiligo sont désignés sous le nom de Pinthos.

sions en sont variables depuis la grosseur d'une lentille jusqu'à celle d'une pièce de cinq francs et même davantage. Ces taches peuvent se réunir et par leur accollement constituer de véritables placards. La peau paraît conserver ses fonctions : elle est lisse, douce au toucher et d'apparence saine.

Quand le vitiligo atteint les poils, ceux-ci sont albifiés en masses par places bien circonscrites ; leur croissance est la même ; ils sont solidement implantés et ne présentent, comme changement, d'après Lebrun, qu'une finesse un peu plus grande et un peu de sécheresse.

Le diagnostic en est facile dans la majorité des cas, aucune autre affection cutanée ne donnant lieu à une décoloration semblable. La conservation des fonctions cutanées et l'absence d'anesthésie le différencient de la lèpre trophonévrotique ou systématisée nerveuse de Leloir qui, seule, pourrait prêter à confusion.

Isolé, il n'a par lui-même aucune gravité mais il n'est le plus souvent qu'un symptôme.

LE VITILIGO DANS LES DIVERSES AFFECTIONS

1° Le vitiligo dans les affections autres que la maladie d'Addison

Le vitiligo a été observé chez de nombreux syphilitiques. Il est hors de doute qu'il y entre le vitiligo et la syphilis d'étroits rapports. La théorie de l'origine syphilitique de cette affection a été émise pour la première fois par Pierre-Marie et Crouzon; Gougerot et Pautrier ont publié des cas où la syphilis paraissait être seule en cause. Crouzon et De Brun ont récemment illustré cette théorie par la présentation à la Société médicale des Hôpitaux d'une femme enceinte tuberculeuse qui offrait une large mélanodermie, à peu près régulièrement symétrique de chaque côté, sur le fond de laquelle apparaissaient des îlots achromiques à contours nets; cette mélanodermie et ce vitiligo, symptômes isolés, paraissaient avoir, d'après les auteurs, une origine nettement syphilitique. Crouzon et Foix ont communiqué en 1914 à la Société médicale des Hôpitaux des cas de vitiligo chez des hérédosyphilitiques.

A côté de ce vitiligo dont l'origine syphilitique ne saurait être mise en doute, il existe des cas nombreux où le vitiligo est apparu et s'est développé en dehors de toute lésion ou de tout passé spécifiques : on l'a observé dans la pelade, l'hémiatrophie faciale, la morphee; Pierret et Benoist l'ont observé à la suite du psoriasis généralisé; Malinckrodt l'a décrit dans la chorée, Pons chez les aliénés, Gougerot après une blessure de guerre Hoffmann dans les traumatismes.

Enfin et surtout le vitiligo est relativement fréquent dans les affections des organes à sécrétion interne.

Dans les affections hépatiques il a été cité par Gaudy et Pailard en 1908; ces auteurs démontrèrent l'origine biliaire de certains vitiligos méta-ictériques; Gilbert et Ilanot ont également présenté des cas où cette pathogénie ne paraissait pas

douteuse ; ceci n'a rien qui doive nous étonner puisque la mélano dermie hépatique qui est une autre dyschromie cutanée avait été déjà signalée par Harley, Murchinson et Hanot. Le vitiligo est fréquent dans le syndrome pancréatique. L'abre dans sa thèse en rapporte un cas dû à une affection du thymus (observation II, thèse Paris). On a cité des cas où, l'insuffisance ovarienne a pu être incriminée ; ainsi les cas de vitiligo gravidique dont Delmas et Roger ont cité un exemple en 1908 dans le *Montpellier médical* ; Fournier et Detot ont publié en 1900 le cas d'un vitiligo survenu à la suite d'une ovariectomie double. Dans l'observation I que nous publions et que nous recueillîmes à la Charité, M. le professeur Sergent observa qu'il y avait chez cette malade, outre l'addisonisme, une insuffisance ovarienne nette, les accidents et l'apparition du vitiligo s'étant produits à la ménopause. On peut l'observer dans des lésions de l'hypophyse, mais il importe d'ajouter qu'il y a dans ces cas coexistence de lésions des diverses glandes endocrines réalisant un syndrome thyro-surréno-hypophysaire plutôt qu'hypophysaire seul.

Il a été décrit dans les affections isolées du corps thyroïde ; il était déjà indiqué dans les observations de Ball (1873) et Delasiauve (1874) ; Trousseau dans ses cliniques et Dujardin-Beaumez dans sa thérapeutique l'avaient également mentionné ; Raynaud dans sa thèse en 1875 a montré ses relations avec le goitre exophtalmique ; Drummond, en 1887, Hirschlaff, en 1898, Schreter, en 1903, en ont publié des cas qui ont été réunis dans la thèse de Fayole de 1914.

2° Le vitiligo dans la maladie d'Addison

Chez les addisoniens le vitiligo se présente avec ses caractères habituels, apparaissant sous la forme de petites taches blanches lenticulaires qui se développent en plusieurs points du corps, s'élargissent, restent isolées ou confluent en placards, ou bien encore affectent une disposition en îlots, en traînées, en grappes, en amas. Parfois, c'est une décoloration totale de tout un segment de membre ; c'est ce que nous relatons à l'observation VII : la malade qui en fait l'objet présentait, en plus de ses taches vitiligineuses réparties sur le corps, une décoloration progressive et lente de ses mains et de ses pieds.

Le vitiligo peut respecter entièrement la face ; ainsi dans le

cas de l'observation VII. D'autres fois la face est atteinte, ainsi dans le cas de l'observation I où la malade présentait des taches blanches zébrant chaque nemiface, siégeant surtout à la queue des sourcils, à la commissure des lèvres, sur la joue.

Chez les addisoniens la blancheur des taches de vitiligo est encore davantage rehaussée par la coloration bronzée généralisée du malade. L'hyperpigmentation qui les entoure peut être peu apparente ou au contraire exagérée : ce n'est plus alors une coloration foncée, mais presque noire qui entoure la tache, de telle sorte que l'on peut observer dans la coloration trois tons différents : blanc ou blanc rosé, marron foncé, et brun bronzé correspondant au vitiligo, à l'hyperpigmentation et à la mélanodermie.

Les zones dyschromiques blanches offrent souvent à leur intérieur des radiations ou des brides qui donnent à certaines d'entre elles une similitude avec les cicatrices cutanées telles qu'on les voit par exemple à la suite de brûlures.

Le vitiligo respecte-t-il les lésions cutanées préexistantes ? Le fait nous a été difficile à établir, les malades que nous avons examinés étant indemnes de toute affection antérieure des téguments. Il semble qu'à l'instar d'autres dermatoses il ait plutôt tendance à s'installer à côté.

Ce qu'il y a de tout à fait remarquable c'est la topographie symétrique qu'affecte dans sa disposition le vitiligo des addisoniens. Nous l'avons observée avec toute sa netteté dans deux cas (obs. I et VII). Nous l'avons relevée dans les observations des divers auteurs (voir obs II, XII, IV et XI). Dans tous ces cas on voit les taches blanches être disposées symétriquement sur les membres et sur chaque moitié du corps ; à une tache située au niveau de l'épaule droite correspondra une tache sur l'épaule gauche, à un placard du coude droit correspondra un placard du coude gauche ; dans la zone médiane, le long de la colonne vertébrale par exemple, ou sur la ligne ombilico-pubienne, pourront apparaître des taches isolées, allongées, situées alors exactement au milieu du corps (obs. VII).

Parfois aussi les placards affectent de se circonscrire par des courbes, des arcs de cercle plus ou moins réguliers, à disposition métamérique comme dans l'observation XII que nous publions plus loin.

L'aspect est tout à fait curieux, présentant, dans un ensemble régulièrement ordonné, une apparence granitée, léopardée, finement pommelée.

La date d'apparition du vitiligo est essentiellement variable dans l'évolution de la maladie d'Addison. Tantôt en effet il peut précéder l'apparition de la mélanodermie (obs. II et XIV) ; il apparaît alors soit avant tout symptôme, soit concurremment avec l'asthénie ou les douleurs lombaires. D'autres fois, coloration bronzée et taches blanches sont découvertes ensemble par le malade étonné, de telle sorte qu'il est impossible de savoir quelle est, de la mélanodermie ou du vitiligo, l'affection qui a commencé.

Enfin dans d'autres cas (obs. I) la maladie d'Addison franche, avec tout son cortège symptomatique s'est déjà déclarée depuis quelques temps qu'apparaissent sur le fond uniformément bronzé, marbrant le tégument, les taches blanches qui vont en s'élargissant.

Le vitiligo se produit chez les addisoniens adultes comme chez les enfants : ainsi l'observation VIII de Deziret que nous présentons plus loin et dans laquelle il s'agissait d'un addisonien de quatorze ans.

Les autres caractères propres du vitiligo que nous avons signalés plus haut persistent dans le vitiligo addisonien, conservation de la sensibilité notamment ; quant à la fonction sudorifique ou la fonction pilo motrice elles peuvent être atteintes ; mais ceci est en rapport avec des troubles sympathiques sur lesquels nous reviendrons. Parfois on peut noter du prurit (obs. VII).

Une fois la maladie d'Addison reconnue, le diagnostic du vitiligo est facile ; il se différencie de la lèpre par l'absence d'anesthésie. Il pourrait être confondu avec les pigmentations arsenicales survenant chez un addisonien ; mais les taches pâles qu'elles produisent n'ont nulle part, même les plus claires, « ni la coloration d'un blanc éclatant, ni la limite linéaire des taches de vitiligo » (Richard). Il faut également savoir reconnaître et éliminer les cicatrices traumatiques se greffant sur le fond bronzé d'un addisonien et qui donnent une coloration pâle et un renforcement de teinte ; quant aux cicatrices d'ulcères ou de vésicatoires elles sont plus souvent brunâtres que blanches. Il importe enfin de distinguer certains cas où la syphilis agit secondairement en déterminant des lésions des surrénales : ainsi l'observation récente de MM. Léri et Cochez relatant l'histoire d'un malade présentant de la mélanodermie et du vitiligo en rapport avec un addisonisme fruste développé sous l'influence du spirochète.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Dûe à l'obligeance de M. le professeur Sergent)

Mme X..., 52 ans, cuisinière.

Rien à signaler dans ses antécédents personnels ou héréditaires directs.

Ménopause en janvier 1920.

En janvier 1921, alors qu'elle ressentait depuis quelque temps une légère fatigue, la malade fut prise d'une asthénie profonde qui le cloua au lit. Ce fut d'abord là le symptôme prédominant.

Six mois après en juillet 1921, se sont greffés d'autres signes : douleurs dans les extrémités digitales, se caractérisant par de petits fourmillements discrets ; ces douleurs se sont ensuite accentuées et généralisées sans localisation prédominante, mais plutôt marquées aux jointures. Les membres inférieurs ont été le siège des mêmes phénomènes. Puis sont survenues des douleurs dorsales, rachidiennes, lombaires.

En même temps que se manifestaient ces douleurs, sont apparues des plaques pigmentaires bronzées, très nettes, sur tout le corps.

Cet état dura un certain temps ; puis au bout de quelques mois on pût voir apparaître des taches blanches surtout nettes à la main droite ; certaines avaient même une coloration blanc rosé.

Actuellement cette femme présente une mélanodermie généralisée avec des *ilots de vitiligo* se manifestant sous la forme de plaques achromiques aux mains, aux doigts, à la face externe des cuisses, aux genoux. Ces placards offrent une topographie particulière : *ils sont nettement symétriques* de chaque côté du corps.

Cette malade présente en outre une *sclérodermie* généralisée. Son masque est caractéristique : front sans rides, absolument lisse, chute des sourcils et des cils, œil rond, bouche bridée dont les commissures sont tirées vers le bras (la malade fait la moue) se mobilisant difficilement pour la parole. Les mains sont figées dans une attitude de flexion forcée. Les téguments en sont lisses, brillants, formant comme un étui rigide. A la palpation on a bien cette sensation de « peau de bois ». Le thorax et la partie supérieure de la région abdominale présentent également une sclérodermie identique.

Nous avons cherché l'état de son corps thyroïde: la palpation en fut facile car la sclérodermie n'existait pas dans la région cervicale antérieure; nous avons pu constater qu'il y avait atrophie de cette glande.

La malade est encore asthénisée, mais moins qu'à son arrivée il y a quelques jours.

Sous l'influence d'un traitement suivi à l'Hôpital Saint-Louis, sur lequel on ne peut avoir de renseignements précis, son asthénie et sa mélanodermie ont subi une certaine régression.

Tension au Pachon. Maxima : 12; Minima : 8.

Audynamomètre la puissance musculaire = 4; ces signes viennent encore affermir notre idée de la participation de la glande surrénale.

La ligne blanche ne peut naturellement pas être cherchée sur cette malade dont la mélanodermie est accentuée: on ne peut voir du blanc sur du noir!

Du côté de l'appareil respiratoire on trouve à l'auscultation un peu de diminution de sonorité qui fait penser à l'existence d'un certain degré d'induration sans lésions en évolution.

La température est basse.

Urines: volume normal, pas d'albumine.

Dosage d'urée: 10 grammes dans les vingt-quatre heures; chlorures: 4 gr. 70.

Pas de troubles digestifs. Plutôt constipée.

Système nerveux. Rien qu'une difficulté des mouvements en rapport avec la tension de la peau.

Pupilles normales.

Aucun signe permettant de suspecter une syphilis ancienne ou récente.

Cette malade était hospitalisée à l'Hôpital de la Charité, dans le service de M. le professeur Sergent en février 1922. Nous l'avons revue en mai assez améliorée dans son état général par l'opothérapie (extrait de surrénale Choay: 0 gr. 60 par jour et extrait thyroïdien): la sclérodermie avait subi une légère régression; les troubles de pigmentation n'étaient guère modifiés.

OBSERVATION II

(Dûc à l'obligeance de M. le professeur Sergent)

Il s'agit d'un officier qui, après la bataille de la Marne présentait des signes d'asthénie très prononcés.

Il fut évacué. Dès son arrivée à l'hôpital on constata la présence de *placards de vitiligo* caractéristiques; les taches achromiques s'observaient particulièrement sous l'angle mentonnier, à l'épaule,

au sein. Fait particulier : elles offraient de chaque côté du corps une *disposition tout à fait symétrique*.

Au bout de quelques temps le malade était littéralement « truffé » de ces taches.

Son asthénie s'accroît, des douleurs lombaires firent leur apparition et son vitiligo se transforma en une mélanodermie addisonnienne pure avec pigmentation des muqueuses très nette, notamment sur la conjonctive et sur le prépuce.

Hypotension très accusée.

Le malade fut sujet à des crises aiguës avec vomissements et ne dut son salut qu'à une opothérapie énergiquement pratiquée.

Le début avait eu lieu en septembre 1914. Aujourd'hui ce malade va bien ; il est encore pigmenté et présente quelques placards de vitiligo.

OBSERVATION III (Résumée)

(Guay. Th. Paris, 1883.)

G... I., âgé de 27 ans, journalier, entre le 28 juin 1891 à l'hôpital Tenon pour une bronchite chronique de nature tuberculeuse. Il tousse depuis un an, n'a jamais eu d'hémoptysie.

Ce qui frappe le plus à la simple inspection, c'est la pigmentation très marquée de la peau. Étendue à presque tout le tégument, la coloration bronzée est surtout accusée au niveau des mamelons et plus encore sur le scrotum qui est franchement noir.

Le malade présente également quelques plaques de *vitiligo* qui se trouvent être disséminées sur les bourses et sur la paroi abdominale au niveau des fosses iliaques. Ce vitiligo accentue encore par contraste la pigmentation des parties atteintes. A la face interne des joues avoisinant les commissures et des deux côtés, existent trois ou quatre taches pigmentaires bleu noirâtre de la dimension d'un centimètre carré chacune.

Cette pigmentation est telle que le diagnostic de maladie d'Addison ne peut être hésitant ; il n'y a pas lieu de discuter la question d'une mélanodermie parasitaire ou autre.

Le malade est plongé dans un abattement profond ; il répond avec peine aux questions qui lui sont posées, non seulement à cause de la difficulté qu'il éprouve à parler français mais parce que, vu son état d'apathie, il ne peut répondre qu'avec effort. Aussi est-il impossible de préciser l'époque à laquelle la coloration de la peau a commencé à se manifester.

L'appétit est diminué, les digestions sont pénibles et douloureuses, la diarrhée continue. Le malade accuse des douleurs lombaires.

Il meurt le 23 août. L'autopsie révéla des lésions très apparentes de son ganglion semi-lunaire droit et un début d'inflammation chronique de la capsule surrénale droite.

OBSERVATION IV

(Féréol, de Lariboisière.)

(Soc. méd. des Hôp. Séance du 8 novembre 1878.)

Sclérodémie généralisée avec teinte bronzée et vitiligo ponctué

Ce malade âgé de 43 ans, journalier, fait remonter à dix-huit ou vingt mois le début de la très singulière affection cutanée dont il est atteint. Il avait toujours eu la peau un peu brune; mais à ce moment il s'aperçut qu'il devenait bronzé comme un mulâtre; en même temps il était pris d'un prurit généralisé tellement violent qu'il se grattait jusqu'au sang et se roulait à nu sur les cailloux. Ce n'étaient pas seulement les parties du corps exposées à l'air qui prenaient une teinte brune. Ce sont les téguments du dos et de l'abdomen qui ont été atteints les premiers et ce sont encore ces points, la peau du ventre surtout, qui présentent aujourd'hui la coloration la plus foncée.

Cette coloration, d'un brun jaune, d'une teinte sépia, comme enfumée, assez analogue, au premier coup d'œil, à celle de la maladie d'Addison, occupe toute l'étendue du tégument, en pâlisant légèrement sur les membres inférieurs, à partir des genoux. Sur l'abdomen, elle est d'une teinte beaucoup plus foncée, d'un brun noirâtre; et à cette place, si on gratte le tégument en traînant l'ongle sur une certaine étendue, on détermine la formation de raies blanches persistantes, dues à ce que l'épiderme se laisse soulever et se dessine en blanc mat sur le fond noir du derme pigmenté.

Les parties génitales elles-mêmes sont d'une teinte moins foncée que la peau de l'abdomen.

La muqueuse des joues, des lèvres, de la langue, ne présente pas de taches pigmentaires bien nettes: à peine un peu de tatouage très pâle sur la lèvre inférieure en face de quelques dents cariées (ces taches, qui existaient au moment de l'entrée du malade, ont disparu depuis).

Cette coloration bronzée n'est pas partout du même aspect: à la face, sur les épaules, c'est une teinte assez égale et unie; mais, dans d'autres points, sur le tronc et aux cuisses, on voit qu'elle est constituée par une sorte de granit à deux teintes; et on dirait que les points les plus noirs correspondent, tantôt aux orifices folliculaires, tantôt aux intervalles de ces orifices. Ces points noirs affectent souvent la direction des plis naturels cutanés.

Mais ce qui donne à cette altération de la peau un caractère tout spécial, ce sont de nombreuses taches blanches qui y sont distribuées avec une symétrie assez exacte; elles siègent en effet sur presque tous les points où le squelette fait saillie: sur les deux clavicules, au niveau de leur saillie, les long des côtes dont elles suivent la direc-

tion, au niveau des épines iliaques antérieures et postérieures, au niveau des apophyses coracoïdes, des épines du scapulum, de quelques vertèbres; on remarque aussi la présence de ces taches sur les deux saillies que font de chaque côté les muscles grands obliques de l'abdomen, sur les parties antérieures des deux cuisses, à la face dorsale des mains et des doigts, au niveau principalement des saillies osseuses, etc. On dirait que le malade, après avoir été enduit d'un vernis brunâtre plus ou moins foncé suivant les régions, a été passé à la pierre ponce ou au papier de verre et que le vernis a été enlevé sur tous les points faisant saillie.

Ces taches sont d'un blanc mat dont on ne retrouve l'équivalent sur aucun point du tégument; il y a là une décoloration évidente, un véritable *vitiligo*; seulement ces taches ne sont pas constituées par de larges espaces terminés par une limite plus ou moins circulaire comme dans le vitiligo classique; elles sont constituées par une foule de petites taches irrégulières, de peu d'étendue, des mouchetures blanches plus ou moins confluentes, formant avec le fond pigmenté une sorte de granit à gros grain. Cependant, en quelques points, à la clavicule droite, au niveau des sixième et septième côtes, on constate d'assez larges étendues de peau offrant la décoloration blanche; les cicatrices de vaccin au bras droit, un vésicatoire ancien au bras gauche, forment de même des taches blanches arrondies et assez régulières: mais sur la limite de ces taches on retrouve les mêmes mouchetures, le même aspect granité.

Si maintenant on étudie de plus près la constitution de cette sorte de maculation granitée, voici ce qu'on constate facilement:

Au niveau des taches blanches, les points noirs sont disposés suivant des séries linéaires qui semblent correspondre exactement aux papilles dermiques; et ce sont les intervalles interpapillaires qui sont décolorés.

Au niveau des points qui n'ont pas subi de décoloration blanche, la teinte la plus foncée correspond de même aux séries linéaires des papilles, et la teinte la moins foncée aux espaces interpapillaires.

A peu près en même temps que ces changements de coloration commençaient à se produire, un peu après, s'il faut l'en croire, le malade s'apercevait que sa peau devenait *dure*, *inextensible*, et semblait se coller sur les parties profondes; c'était surtout aux mains, sur le tronc et sur la face que cette transformation s'opérait et elle devenait assez prononcée pour l'empêcher de se livrer à aucun travail et pour gêner même la mastication.

Aujourd'hui il semble qu'il y ait eu quelque amélioration du côté des téguments de la face; le nez a sa forme normale et n'est pas effilé; le malade ouvre la bouche toute grande, ce qu'il ne pouvait faire il y a six mois. La peau du front est cependant tendue sur les os et manifestement indurée.

Au niveau du sternum, des clavicules et de la plupart des côtes

et principalement des parties où siège la décoloration blanche, cette induration et cette adhérence de la peau sont aussi complètes que possible; en passant la main sur ces régions, on éprouve la sensation que donnerait du bois sculpté. Les épaules, les membres supérieurs sont envahis complètement; sur les avant-bras on voit et on sent, surtout au doigt, les veines sous-cutanées se dessiner en creux au milieu des tissus sclérosés. Les tendons fléchisseurs font saillie et sont douloureux à la pression; on y sent, dans les mouvements de pronation et de supination, une crépitation douloureuse. Les mains et les doigts surtout offrent au plus haut degré la lésion sclerosique. La sclerose existe également sur la peau du bassin et des cuisses et au-dessous des genoux bien que moins marquée.

Les cheveux et les poils ont leur coloration normale. Le cuir chevelu, une fois le malade rasé, apparut d'une couleur café au lait et parsemé de petites taches de vitiligo.

L'état général était assez satisfaisant, à part de la diarrhée avec de la dyspepsie flatulente.

Dans ses antécédents on note des abcès ganglionnaires, deux pneumonies à 24 et 30 ans, des accidents de mercurisme, et des douleurs rhumatismales.

OBSERVATION V (Résumée)

(Letulle, *France médicale*, 19 mai 1880).

*Tuberculose, mal de Pott dorsal, maladie d'Addison
causée par une tuberculose des G. S.*

Le 25 novembre entraît à l'Hôpital de la Pitié, le nommé B. Jean âgé de 42 ans.

Cet homme avait toujours eu jusqu'à 41 ans une excellente santé. Il y a un an environ il commença à ressentir dans la région dorsale des douleurs sourdes pour lesquelles il consulta différents médecins. Il y a deux ans, sa colonne vertébrale se déforma et la gibbosité que l'on constate au moment de son entrée, fut, dit-il, très rapidement, aussi accusée qu'aujourd'hui.

Vers la même époque, le malade remarqua pour la première fois que sa peau changeait de teinte: elle brunissait à vue d'œil, principalement aux mains où la modification de coloration était d'autant plus accentuée que certaines places restèrent absolument blanches, sur les doigts, si même elles ne se dépigmentèrent pas. Bientôt les cheveux, les sourcils, la barbe se noircirent manifestement, au grand étonnement du malade qui avait toujours été d'un châtain peu foncé.

Depuis un mois, les accidents se précipitent; le malade s'affaiblit considérablement. Il a toutes les peines du monde à marcher quelques minutes. Des douleurs sourdes, parfois très aiguës, existent

dans le flanc et la région lombaire du côté droit ; pas de vomissements, mais diarrhée assez fréquente qui épuise le patient...

Au moment de son entrée dans le service nous sommes frappés du facies du malade. La figure exprime la fatigue, l'abattement. Il souffre beaucoup des lombes et peut difficilement rester assis quelque temps sur son lit. La face, le tronc et les membres offrent une teinte brune remarquable ; cette coloration anormale rappelle absolument celle de certains mulâtres peu teintés.

Tous les téguments présentent ce ton à peu près uniforme sauf aux régions suivantes :

Au scrotum où deux larges taches blanches décolorées (*vitiligo*) occupent presque la moitié des bourses.

Aux mains et aux pieds où les doigts vers leur extrémité ainsi que la face palmaire et plantaire sont décolorés par îlots irréguliers.

On peut noter, en outre, de la pigmentation des muqueuses ; on trouve en effet quelques taches pigmentaires qui sont parfaitement apparentes à la face interne des lèvres et des joues. La pigmentation augmenta de jour en jour sans modification du *vitiligo*. Le malade mourut le 25 octobre dans un état d'asthénie extrême.

L'autopsie révéla une tuberculose des deux capsules surrénales.

OBSERVATION VI (Résumée)

(Talamon, Soc. anat. 1879.)

C..., âgé de 58 ans, tailleur, entre le 10 février 1879 dans le service de M. Lecorché. On note dans ses antécédents une méningite à 24 ans et une hémiplegie droite à la suite d'un étourdissement. Depuis quatre à cinq mois le malade a beaucoup faibli. Après avoir guéri d'un eczéma traité à Saint-Louis, le malade remarque que sa peau devient noirâtre, mais déjà depuis plusieurs mois il avait noté l'existence de *taches blanches décolorées* sur le thorax et l'abdomen.

A son entrée on constate une coloration brunâtre généralisée de la peau. La teinte la plus intense est aux membres inférieurs, aux parties génitales, sur le thorax et l'abdomen. La coloration dans ces régions varie du jaune brunâtre au noir grisâtre.

Sur ce fond se détachent de *nombreuses plaques de vitiligo*, blanches, de la grosseur d'un pois à celle d'une pièce de cinquante centimes entourées d'un cercle de pigment plus foncé, tout à fait noir. Il y a de la pigmentation des muqueuses : sur la lèvre inférieure, à gauche, tache blanche grosse comme un pois ; une autre sur la face interne de la commissure droite. Il y a de la diarrhée qui, vers la fin, devient très abondante. La faiblesse est de plus en plus grande. Mort le 22 février. A l'autopsie, lésions marquées des surrénales : épaississement très marqué de la capsule fibreuse, endartérite et periartérite, disparition de la substance glandulaire.

« Cette observation, ajoute Talamon, est bien évidemment un exemple de mélanodermie d'Addison. Les taches de vitiligo qui ponctuaient le fond jaune brunâtre de la peau ne sont pas absolument rares. On en trouve des exemples. Les troubles cutanés pigmentaires sont-ils en rapport avec des lésions des surrénales ? Sont ils dans leur dépendance ? C'est là toujours le point litigieux ».

OBSERVATION VII (Personnelle)

(Recueillie dans le service du professeur Boinet
à l'Hôtel Dieu de Marseille.)

Mme Louise J..., 62 ans, marchande de « santons » est entrée le 27 janvier 1922 à l'Hôtel-Dieu de Marseille pour faiblesse générale très marquée et pigmentation de la peau.

Le début de son affection remonte à quatre mois auparavant, c'est-à-dire en octobre 1921 ; à ce moment la malade commença à ressentir une asthénie progressive qui l'empêchait de travailler, de vaquer à ses occupations, voire même de descendre les escaliers, ce qu'elle ne faisait qu'avec une extrême lassitude. A peu près vers la même époque sa peau, de coloration normale jusqu'alors, a pris une teinte fortement bronzée ; ce fut une pigmentation progressive débutant d'abord par les pieds puis montant sans cesse jusqu'à recouvrir le corps tout entier. Cette pigmentation ne fut réellement franchie et complète qu'un mois et demi avant l'entrée à l'hôpital de la malade. A ce moment, outre cette coloration bronzée existaient des taches blanches nombreuses et de dimensions variables réparties sur les téguments. Mais la malade ne peut préciser de façon bien exacte la date d'apparition de ces taches blanches ; elles paraissent, d'après ses dires, avoir succédé à la mélanodermie.

En même temps que ces troubles de pigmentation et ces symptômes d'asthénie, cette femme a ressenti des douleurs lombaires qui, bien que peu accusées d'une façon générale, ont cependant subi une période de violence plus marquée, avant que n'apparaissent les symptômes précédemment signalées, au moment de sa ménopause ; elles se sont atténuées dans la suite ; c'est donc là un symptôme isolé d'addisonisme remontant assez loin dans l'évolution de l'affection.

Il n'y a rien à signaler dans ses antécédents personnels ; réglée à 15 ans ; ménopause à 40 ans ; on ne découvre pas trace d'affections antérieures ; elle déclare avoir toujours joui d'une excellente santé.

Son père est mort à 61 ans et sa mère à 73 ans, tous deux d'affection inconnue.

Son mari bronchitique chronique, variqueux, herniaire, est mort à 64 ans. Les frères et sœurs au nombre de douze (elle en a perdu

trois) sont en bonne santé. Notre malade a eu 5 enfants, mais pas un n'est vivant :

Le premier, un garçon, n'a vécu que 45 jours.

Le deuxième, une fille, a vécu 16 mois et est morte d'une affection pulmonaire.

Le troisième né avant terme n'a vécu que quelques heures.

Le quatrième, fille, et le cinquième, garçon, ont vécu 8 et 9 mois, « Ils étaient tous, dit la mère, grands et minces, et mal constitués. » Elle n'a allaité que les derniers.

Etat actuel. — Au moment où nous la vîmes à l'Hôtel-Dieu, cette femme grande et mince, frappait d'abord l'attention par une mélanodermie généralisée et piquetée de taches claires : à bordures noirâtres :

C'était une coloration bronzée typique, moins marquée à la face; aux pieds et aux mains où elle diminuait d'intensité, affectant une nuance plus pâle, café au lait.

Des taches claires d'une blancheur éclatante, entourées d'une zone peu étendue d'hyperpigmentation, réalisant un *vittiligo* tout à fait caractéristique, étaient essaimées sur le fond bronzé des téguments. Ce qu'il y avait de particulier dans la répartition de ces taches de *vittiligo* c'était leur *disposition symétrique* : elles respectaient entièrement la face et le cou, étaient réparties en traînées sur l'épaule droite et gauche, ne dépassant pas la superficie d'une pièce de 50 centimes, et dans une disposition tout à fait semblable : sur les seins quelques taches au-dessus du mamelon, réparties également symétriquement à droite et à gauche. A chaque bras d'autres taches au niveau du deltoïde, du biceps et du coude, peu sur les avant-bras, pas du tout sur les mains. Elles étaient très nettes à la face externe de chaque hanche, au niveau de la région trochantérienne et d'une étendue atteignant les dimensions d'une pièce de cinq francs. A la face interne des cuisses elles s'entouraient d'une hyperpigmentation plus marquée que partout ailleurs, presque noire : on observait là avec la plus grande netteté les trois tons de coloration décrits : blanc, brun foncé presque noir, et brun bronzé. La symétrie était presque absolue à droite et à gauche, aussi bien dans la disposition que dans la coloration et l'hyperpigmentation. A la face antérieure des tibias était une tache vitiligiense de forme allongée, un peu plus marquée sur le tibia gauche, et entourée de petites zones lenticulaires de décoloration.

A la face postérieure de la jambe quelques taches sur les jumeaux, certaines présentant une coloration rosée.

On en constatait encore quelques-unes au niveau des régions malléolaires internes. Les pieds n'en présentaient aucune.

Dans le dos elles étaient nettes dans la région interscapulaire, unissant le groupe de l'épaule droite à celui de l'épaule gauche. On constatait une tache unique bien médiane à la région lombo-sacrée.

Il existait de la pigmentation de la muqueuse jugale, mais peu

marquée : trois ou quatre taches sur la commissure et dans son voisinage.

Les cheveux ont une belle coloration blanche, mais il persiste quelques tresses noires sur le cuir chevelu : c'est une albification qui n'est donc pas tout à fait généralisée, mais là où elle se produit elle est totale. Cette albification des cheveux a d'ailleurs été précoce ; elle a débuté vers 35 ans. Les cheveux sont plutôt secs et résistants.

Dans l'ensemble c'est un aspect assez curieux rappelant la peau tachetée de certains animaux.

Au point de vue des signes fonctionnels on note une asthénie extrême : la malade ressent une telle faiblesse qu'elle ne peut se lever : si elle essaye elle perd l'équilibre au bout de quelques pas et est obligée de se remettre au lit.

Au dynamomètre on note :

Pour une épreuve unique : 8 à droite, 8 à gauche.

Pour des épreuves répétées (épreuves de fatigue) :

	A droite	A gauche
La 1 ^{re} fois	8	8
2 ^e —	5	5
3 ^e —	5	5
4 ^e —	5	4
5 ^e —	5	4
6 ^e —	4	4
7 ^e —	4	3
8 ^e —	3	3

La fatigue est donc rapide.

La malade ressent quelques démangeaisons parfois, mais assez rares ; elle est d'une propreté méticuleuse et n'a jamais eu de parasites.

Elle a ressenti à certains moments des névralgies à type pseudo-radriculaire ; elle en souffre actuellement ; ces névralgies sont surtout marquées au bras gauche.

Au point de vue digestif, diarrhée fréquente et assez abondante sous la forme de selles jaunes comme des selles d'enfant, jusqu'à dix dans la nuit ; ces diarrhées surviennent par périodes ; la dernière crise a duré une quinzaine de jours ; elle a cessé ; elle est réapparue actuellement.

Anorexie ; la malade ne s'alimente qu'avec du lait sucré.

Au point de vue respiratoire pas de signes fonctionnels : ni toux, ni expectoration ; diminution du murmure vésiculaire au sommet droit.

L'auscultation du cœur révèle un premier bruit aortique sourd. Le pouls est régulier.

Le réflexe oculo-cardiaque est inversé : il donne 27-29 au quart de minute.

Le foie et la rate sont absolument normaux à l'examen.

Rien à la palpation du corps thyroïde qui conserve son volume normal.

Les réflexes tendineux et cutanés sont normaux, les rotuliens un peu vifs cependant.

L'analyse des urines faite à deux reprises ne révéla ni sucre, ni albumine, ni pigments, ni sels biliaires, bref pas d'éléments anormaux. Leur quantité était variable : un à deux litres en moyenne.

La numération globulaire ne donna rien d'anormal.

Le Wassermann est négatif.

La tension maxima était élevée : 16 au Pachon ; par contre la minima est abaissée à 6.

Dès son entrée la malade est soumise à un traitement approprié sous forme d'adrénaline en solution, on débute à 1 milligramme et on monte progressivement jusqu'à 4 milligrammes ; on ne constate d'abord pas d'amélioration, mais aucune aggravation non plus.

Le 28 mars, la malade qui souffre d'une angine depuis quelques jours est examinée au laryngoscope : on constate un voile du palais livide, une épiglotte décolorée, des bandes ventriculaires légèrement œdématisées ainsi que les aryténoïdes, mobilité des cordes vocales ; le spécialiste qui l'examine pense à une bacillose laryngée à son début ; ces troubles d'ailleurs s'améliorent en quelques jours ; ils n'ont plus reparu depuis.

Le 4 avril, on constate une certaine décoloration des genoux : l'asthénie est toujours extrême et la diarrhée tenace ; les douleurs névralgiques du membre supérieur gauche sont marquées.

Le 20 avril, les douleurs à type pseudo-radicalaire du bras et de l'épaule gauche ont cédé à des cachets d'aspirine et de phénacétine. Le traitement est porté jusqu'à 5 milligrammes d'adrénaline depuis quelques jours.

Le 4 mai, il y a une certaine amélioration : la mélanodermie et le vitiligo sont moins intenses au niveau des genoux et des jambes comme des coudes, des avant-bras et des bras. La malade a pu faire quelques pas et aller de son lit jusqu'à la porte de la salle.

OBSERVATION VIII

(Dezirot, Th. Paris 1898. Résumée)

Maladie d'Addison et vitiligo chez un enfant —

Il s'agit d'un enfant âgé de 14 ans dont la coloration brune de la peau, survenue brusquement en février 1897, inquiéta les parents. Cette teinte s'accroissant et l'enfant se plaignant d'être très faible, les parents ramènent le jeune malade à la maison. De mars en juin ces troubles augmentent.

A son entrée à l'hôpital on constate que la peau du cou et celle

des mains est bronzée comme la peau d'un mulâtre. Le bord libre des deux lèvres surtout à la lèvre inférieure présente des taches d'un bleu ardoisé. La pigmentation du cou va en se dégradant sur le thorax. Dans les régions lombaires et fessières la teinte brune de la peau est un peu plus foncée.

Enfin à la région lombaire on remarque quelques petites plaques dépigmentées : il s'agit certainement là de *vitiligo*.

On observait également des modifications variables de la pigmentation suivant sa localisation.

Au conde deux mois après apparurent des plaques lichenoides ; la peau à leur niveau était épaissie, squameuse, violacée, sans démangeaisons.

OBSERVATION IX

(Dupaigne, 1896, th. Paris. Résumé)

Alexandrine M..., 35 ans, brocheuse. Elle fut prise d'anorexie, de douleurs lombaires et d'asthénie survenant progressivement. La mélanodermie fit ensuite son apparition ; l'asthénie musculaire s'accrut ; l'amaigrissement devint notable ; les nausées étaient fréquentes.

Lors de son entrée à l'hôpital la mélanodermie est le symptôme le plus saillant parmi tous les signes d'addisonisme que présente cette malade : il y a un degré très accentué de pigmentation à la face dorsale des poignets et des mains.

Sur les poignets ressortent des taches blanches ; celles-ci ne sont pas pigmentées et présentent une apparence *vitiligoïde*.

A la muqueuse buccale, on voit des taches bleuâtres sur le bord des deux lèvres, en plus grand nombre sur l'inférieure ; sur la face interne des joues, aux commissures, et plus en arrière, à la hauteur de l'interligne des maxillaires, à droite sur la coudure du maxillaire inférieur, sur la voûte palatine. La muqueuse vulvaire est colorée en rouge violacé.

Cette malade présentait en somme au point de vue pigmentaire une mélanodermie très prononcée avec pigmentation des muqueuses, et un vitiligo qui était seulement localisé aux poignets.

Un traitement opothérapique judicieusement mené et bien suivi amena une réelle amélioration ; l'asthénie diminue ; il y a un progrès incontestable dans la résistance à la fatigue enregistré par l'ergographe ; la coloration diminue sur les joues, le tour de la bouche, le front et les tempes, les autres parties du corps conservant la même nuance fortement bronzée. Quant aux taches de vitiligo, elles persistent mais sur un fond beaucoup plus clair.

L'état général devenant satisfaisant, la malade demande à quitter l'hôpital. On l'envoie à la campagne avec une lettre pour le médecin traitant.

Mais là son médecin ne lui prescrit pas de traitement, elle ne fait rien pour se soigner. Elle meurt un jour brusquement d'une mort à physionomie toxique.

OBSERVATION X

(Dujardin-Beaumetz, *in* Thèse Lebrun, 1886. Résumée)

Un malade fatigué, anémié, âgé de 37 ans, cordonnier, entre dans le service de M. Dujardin-Beaumetz avec des lésions cutanées diverses : ce sont des furoncles, des bulles de pemphigus et enfin des taches de *vitiligo*.

Ces dernières seules, nous intéressent. Ce sont les plus anciennes ; elles datent de quatre années.

Pendant l'été, à la suite d'un refroidissement, des « cloques blanches », dit le malade, s'élevèrent sur la peau, persistèrent pendant un mois, puis disparurent. Elles laissèrent après elles des taches arrondies à zone centrale, lisse, onctueuse et achromateuse, et à zone marginale hyperchromateuse et pigmentée, d'une teinte chamois, qui tranchait avec la couleur normale de la peau des régions adjacentes et l'aspect blanc de chacune des plaques.

Ces lésions sont *symétriques, atteignant les régions homologues du corps*. Aux membres supérieurs elles siègent sur les bras, les avant-bras et plus encore sur les mains. Aux membres inférieurs, elles sont apparentes surtout vers la racine des cuisses et deviennent moins manifestes en arrivant aux genoux. Elles font défaut sur le thorax, le dos et la région lombaire, mais elles sont apparentes sur les parties de l'abdomen sous-jacentes à l'ombilic. L'une d'elles, à bords irréguliers, circonscrit l'ombilic ; une autre bande linéaire blanche longe les côtés de la verge et le gland lui-même est sillonné de liserés brunâtres marbrés sur leurs bords de zones d'achromie. L'éruption furonculaire présentait ce caractère fruste et se trouvait localisée aux régions indemnes de vitiligo. Le pemphigus, contemporain de l'entrée du malade, se réduit à deux bulles, d'ailleurs de forme vulgaire et aiguë.

Ces déterminations cutanées ont suivi et accompagnent des circonstances importantes dont il faudra tenir compte dans la discussion de l'état général ; ce sont les suivantes :

Au commencement de janvier quelques heures après une chute paraissant sans gravité, le malade ressent de vives douleurs qui éclatent dans les lombes, s'irradient dans les cuisses et l'obligent à prendre le lit pendant plusieurs jours.

Depuis, malgré les révulsifs, ces douleurs persistent. Le malade a ressenti dès le début un affaiblissement musculaire qui continue.

Au premier examen M. Dujardin-Beaumetz constatait à la pression l'endolorissement de l'hypocondre gauche et une diminution

dans les réflexes tendineux. L'exploration des organes thoraciques était toujours négative; les urines étaient normales. Cet homme était donc d'une part en possession de troubles locaux parmi lesquels du vitiligo, d'autre part en puissance d'un état cachectique à marche rapide que ne justifiait aucune lésion des viscères ou des grandes fonctions.

Aussi après discussion, l'auteur qui la rapporte pense qu'il s'agit ici d'un état morbide à marche lente dont le vitiligo a été le premier indice révélateur et qui se trouve être comparable à la maladie d'Addison. La maladie d'Addison présente en effet les mêmes phénomènes : douleurs lombaires, asthénie, pigmentations.

M. Dujardin-Beaumetz était arrivé aux mêmes conclusions diagnostiques en présence de ce malade.

OBSERVATION XI (Résumée)

(Lebrun. Th. 1886)

Edouard D..., entre le 6 juin 1885 à l'hôpital. On constate, outre un eczéma sur la face dorsale des mains, une coloration brune de la peau variant du brun pâle au brun noirâtre à bords nettement différenciés des tissus voisins qui tranchent par leur blancheur et font apparaître davantage la pigmentation. Ces placards affectent de se circonscrire par des courbes, des arcs de cercle plus ou moins réguliers. À leur intérieur se montrent des *surfaces blanches*, circulaires, ovalaires où la peau est plus blanche même qu'au niveau des tissus demeurés sains.

Cette apparence à *tendance circulaire* des plaques brunes et des plaques blanches est facile à constater au niveau de la ceinture ainsi qu'à la verge. A la face les placards pigmentés forment une sorte de loup couvrant le nez, les yeux, les régions malaires et temporales, une partie du front. Au niveau de la barbe la peau est fine et très blanche; les poils, assez serrés, sont les *uns noirs, les autres blancs*; cette différence de teinte des poils existe également là où la pigmentation existe. Les cheveux sont très denses, mais doux, encore fortement implantés. D'une façon générale ce malade présente sur sa teinte brune un *vitiligo dont la disposition symétrique est des plus remarquables; dans le dos elle est presque mathématique et rappelle certaines lèpres maculeuses*.

Le 10 juin, le bras gauche s'engourdit. Le 11 juin il sort avec un peu d'érythème. On l'a perdu de vue.

Comme dans l'observation précédente l'auteur, après discussion des symptômes, avait conclu à une maladie d'Addison.

OBSERVATION XII

(Due à l'obligeance de M. le professeur Sergent)

Il s'agit d'une femme qui fut hospitalisée dans le service de M. le professeur Sergent à l'Hôpital de la Charité.

Cette malade présentait de l'asthénie, de l'hypotension marquée ; du vitiligo accompagné de petites plaques de mélanodermie siégeant à l'angle des yeux. Il y avait quelques taches pigmentaires sur la muqueuse buccale dont une à la commissure.

Cette malade fut très améliorée par le traitement opothérapique.

OBSERVATION XIII

(Due à l'obligeance de M. le Professeur Sergent)

Une dame d'origine corse fut amenée un jour à M. le professeur Sergent par un confrère.

Cette malade présentait des symptômes d'asthénie très accusés. En même temps s'étaient développés en différents points du corps des placards blancs caractéristiques qui n'étaient autre que du vitiligo.

Quelques temps après on vit apparaître sur les muqueuses des taches pigmentaires très nettes et enfin une maladie d'Addison franche avec tous les signes au complet.

OBSERVATION XIV

Compte Rendu de la Séance du 23 juillet 1891
de la Société dermatologie et de syphiligraphie

M. A. Mathieu. — Le malade que je vous présente porte, comme vous pouvez voir, un vitiligo presque généralisé, à larges plaques achromiques entourées d'une hyperchromie très accentuée. L'hyperchromie est même ici plus marquée que d'ordinaire, ce qui tient, peut-être, d'une part à ce qu'il a été autrefois atteint de fièvres intermittentes, d'autre part à sa profession: il travaille dans une raffinerie et sa peau est exposée à nu à l'action d'une température très élevée; cela suffit chez un homme sain à produire de la mélanodermie. Le diagnostic ici est facile, cependant quelques symptômes auraient pu faire penser à la maladie d'Addison. En effet cet homme est entré à l'Hôtel-Dieu Annexe avec une broncho-pneumonie généralisée dont il a guéri; à la suite, il lui est resté un affaiblissement musculaire très marqué, mais ses crachats renferment des bacilles et d'ailleurs il n'a aucun trouble digestifs.

M. E. Vidal. — Le vitiligo aussi étendu n'a jamais été signalé

dans la maladie d'Addison et d'ailleurs le malade n'a pas de pigmentation des muqueuses.

M. E. Besnier. — Les auteurs qui ont parlé de vitiligo dans la maladie d'Addison ont ordinairement considéré comme tel de simples plaques d'hyperchromie, mais ici il y a de larges plaques nettement achromiques; il s'agit donc d'un vitiligo vrai. L'absence de pigmentation des muqueuses plaide dans le même sens.

M. Mathieu. — Quoique j'ai affirmé le diagnostic de vitiligo, je ferai pourtant remarquer que mon malade présente une coloration fauve du voile du palais et des taches pigmentées du prépuce.

OBSERVATION XV (Résumée)

(Faune, Beaulieu et Villoret.)

Félix V..., 58 ans, marchand de vins entre à la Charité. Cet homme se sent fatigué depuis longtemps; la veille de son entrée il a ressenti subitement une grande fatigue. Il y a seize ans est survenue une chute des poils progressive qui devient complète en un an. Cependant la peau de ce malade, qui était très pigmentée, se couvrait de taches blanches irrégulières. Actuellement la portion moyenne et postérieure du crâne ainsi que les parties latérales sont dépigmentées. A la face, l'œil gauche est comme entouré d'une de ces plaques; à droite la région sourcilière et la paupière sont blanches. On trouve encore quelques zones dépigmentées autour de la bouche, au niveau du menton et de la région sus-hyoïdienne, sur le thorax à la verge, sur les membres inférieurs où la dépigmentation occupe la face postérieure de la cuisse et du creux poplité. Aux avant-bras, aux poignets et aux mains, il y a dans la répartition des taches une certaine symétrie.

En résumé l'aspect est celui d'un vitiligo généralisé avec tendance à la symétrie.

Au point de vue fonctionnel ce qui domina la scène clinique, à l'entrée du malade, ce furent des signes pulmonaires et cardiaques. D'autre part le malade a beaucoup maigri et perdu progressivement ses forces. Le corps thyroïde ne paraît pas modifié; les testicules ne sont pas atrophiés. La pression artérielle d'abord à 13 tomba vers la fin à 11 puis à 7 au Potain. L'asthénie devint de plus en plus marquée. La médication surrénale instituée dès le début de septembre dut être supprimée à cause de phénomènes d'intolérance. Mort le 28 septembre.

A l'autopsie, avec des altérations nettes du pancréas et de la thyroïde on trouva des lésions surrénales. Il s'agissait donc là, pour les auteurs, d'un syndrome pluriglandulaire plutôt que d'une maladie d'Addison pure.

OBSERVATION XVI (Personnelle)

(Service de M. le professeur Olmer à Marseille.)

R... Louis, âgé de 66 ans, entre à l'hôpital pour maux d'estomac, diarrhée abondante et asthénie peu marquée.

L'affection a débuté il y a six mois par de l'inappétence et de la fatigue. Récemment il a eu quelques vomissements survenant sans raison mais qui ont rapidement disparu. Le malade se plaint en même temps d'avoir eu des diarrhées fréquentes depuis un certain temps ; ces diarrhées survenaient par périodes de cinq ou six jours et étaient assez abondantes.

Dans ses antécédents on signale une typhoïde à 7 ans, une chute faite il y a deux ans le 5 janvier 1920 ayant déterminé une fracture du bassin dont il a entièrement guéri après avoir été soigné dans un service de chirurgie à l'Hôpital de la Conception.

Le malade qui est actuellement charretier a beaucoup voyagé autrefois et pratiqué des métiers divers. Il n'a jamais été malade au cours de ses séjours dans les pays étrangers.

A son entrée on constate une pigmentation de la peau sous la forme d'une mélanodermie généralisée s'étendant uniformément sur tout le corps : c'est une coloration bronzée d'intensité moyenne. Mais ce qui frappe davantage c'est une belle pigmentation des muqueuses apparaissant à la face interne des joues, sur la voûte palatine sous la forme d'un amas de taches très brunes lenticulaires aussi abondantes à droite qu'à gauche, un peu plus rares sur le palais. Le prépuce est également tacheté de points bruns.

Il existe en outre du purpura sur la face dorsale des poignets et des avant-bras.

La mélanodermie bien que peu accusée et surtout la pigmentation des muqueuses font penser au diagnostic de maladie d'Addison. Il y a en effet de l'asthénie, une diarrhée abondante qui cédera au sous-nitrate de Bismuth ; le malade accuse quelques douleurs lombaires mais on est en droit de se demander si celles-ci ne sont pas des séquelles de la fracture du bassin. La tension cependant est élevée : 24 max ; 10 min. ; 6 différentielle.

Et pourtant il semble bien que la pigmentation doive être attribuée à de l'addisonisme.

L'examen du foie ne révèle rien d'anormal ; les urines ne contiennent ni pigments ni sels biliaires, ni albumine, ni sucre.

Il n'y a aucun signe de cirrhose.

Azotémie, 0,77.

Le Wassermann est négatif. Le R. O. C. est inversé, 15-17 au quart de minute. L'examen de l'appareil respiratoire ne révèle rien d'anormal. Au cœur on trouve un premier bruit prolongé.

Le malade est soumis à un traitement à l'adrénaline. XX gouttes de la solution au 1/1.000 au début.

On pratique l'épreuve du vésicatoire de Jacquet et Tremolières qui donne une légère pigmentation au niveau de la cicatrice.

Un mois après l'entrée du malade à l'hôpital le purpura a disparu. A sa place et en d'autres endroits, sur la face dorsale des poignets et de l'avant-bras on constate *un vitiligo caractéristique* formé de taches blanches de la grosseur d'une pièce de cent sous, d'autres plus petites. Ces taches sont *symétriques* à droite et à gauche.

Il y a également quelques zones de décoloration sous la forme de taches lenticulaires en amas qui sont situées sur le devant de la poitrine, dans le dos, dans la région interscapulaire, rares sur les épaules ; elles affectent également dans l'ensemble une disposition symétrique. Il n'y en a pas sur le reste du corps.

Bref ce malade présente des signes d'addisonisme avec une tension élevée ; mais sa mélanodermie et son vitiligo bien que celui-ci soit localisé, sont caractéristiques.

Le traitement opothérapique porté à une dose plus élevée amène une amélioration dans l'état général : l'asthénie, la diarrhée diminuent ; les troubles de pigmentation ne se modifient pas.

III

ORIGINES DU VITILIGO CHEZ LES ADDISONIENS

Quelle peut être l'origine du vitiligo ? Il n'est guère possible de répondre à cette question que par des hypothèses que les faits n'ont point démenties jusqu'à présent, ou d'utiliser les théories émises pour l'explication du développement d'autres manifestations cutanées analogues au vitiligo.

C'est ainsi qu'il nous paraît impossible de ne pas unir la pathogénie du vitiligo qui est une dyschromie à celle de la mélanodermie qui en est une autre. Ces deux manifestations cutanées dans une même affection ont évidemment une même origine et il ne viendrait pas à l'idée de les individualiser dans leurs causes, car ce sont sous des aspects différents et même opposés des manifestations de même source.

Mais cet élément symptomatique nouveau qu'est le vitiligo peut apporter par lui-même un argument à la confirmation d'une des théories pathogéniques. Envisageons donc les diverses hypothèses successivement émises pour l'explication pathogénique de la mélanodermie.

a) Théorie nerveuse

La théorie nerveuse a été émise pour la première fois en 1864 par Schmidt, de Rotterdam. Elle fut reprise immédiatement par Jaccoud qui s'en fit le défenseur ardent. « L'état morbide connu sous le nom de maladie d'Addison est le résultat d'une altération du système abdominal. » Tel était le principe de cette théorie.

Et cette proposition une fois énoncée, Jaccoud entreprenait de l'expliquer : La mélanodermie, disait-il, ne pouvait être

mise sur le compte d'une altération préalable du sang puisqu'elle n'envahit pas au même instant et avec la même intensité toute l'étendue du tégument externe et puisqu'elle conserve l'intégrité absolue de la peau. Donc si l'on pouvait éliminer son origine sanguine, en revanche, son origine nerveuse était démontrée péremptoirement par les autopsies qui avaient montré, dans les cas de mélanodermie, des altérations nettes du sympathique abdominal.

L'étude anatomique des capsules surrénales et de leur connexions nerveuses est un argument de plus qu'invoquaient les auteurs en faveur de cette théorie :

MM. Alezais et Arnaud, dans leurs travaux documentés, ont présenté la théorie sous une forme nouvelle : le syndrome d'Addison et, par conséquent, la mélanodermie qui en est le symptôme capital, sont liés pour ces auteurs à l'altération des ganglions nerveux du sympathique compris dans l'enveloppe fibreuse des capsules surrénales ; la maladie demeure silencieuse tant que l'affection n'a pas dépassé le système glandulaire ; elle apparaît dès que la périphérie de la glande est atteinte. Cette dernière hypothèse est celle qu'ont adoptée MM. Chauffard et Brault ; MM. Sergent et Léon Bernard ne considèrent plus désormais la mélanodermie que comme une irritation réflexe du sympathique.

Les partisans de la théorie nerveuse ont été nombreux : Addison, Wilks, Schmidt, Harley, Habershurn, Mattei, Taylor pour ne citer que les premiers en date. Les rapports embryologiques entre la substance médullaire et le sympathique gagnèrent à cette cause Leydig, Balfour, Kölliker, Lancereaux, Raymond, Brault et Perruchet. Le parallélisme entre le développement des glandes endocrines et celui du système nerveux est en effet aujourd'hui une donnée classique ; l'évolution embryologique de l'hypophyse avec son lobe glandulaire et son lobe nerveux issus d'un diverticulum de la cavité buccale et d'un infundibulum du troisième ventricule en est un exemple frappant. Un autre exemple, ainsi que l'ont rappelé Claude et Piedelièvre et A. Guillaume, est tiré du développement de la substance dite chromaffine de la portion médullaire des surrénales ; celle-ci dérive des cellules nerveuses et la cellule mère dont elle tire son origine peut tout aussi bien donner naissance à des cellules sympathiques. La cellule chromaffine et la cellule sympathique ont donc une origine commune ; elles sont filles d'une même mère : la *sympathogonie*.

b) Théorie fonctionnelle

Les partisans de la théorie fonctionnelle tiraient leur principal argument du fait qu'ils n'avaient jamais trouvé de mélanodermie sans lésion des surrénales. A quoi répondaient d'autres auteurs qu'un examen systématique pouvait également révéler des lésions concomitantes du sympathique abdominal; Brown Séquard, poussant plus loin, concluait que la destruction des glandes surrénales est suivie de l'accumulation dans le sang d'une substance toxique douée de la propriété de se transformer en pigment. Il admettait en somme, une fonction pigmentolytique des capsules surrénales, c'est-à-dire une fonction consistant à détruire constamment des matières pigmentaires en circulation dans le sang; survienne une lésion des surrénales et ces matières pigmentaires s'accumuleront dans les tissus, en particulier dans les téguments, formant ainsi la mélanodermie.

Cependant Brown-Séquard et ses partisans reconnaissaient n'avoir jamais trouvé de pigmentation à la suite de la destruction expérimentale des surrénales.

Une objection à la théorie capsulaire avait été soulevée: elle reposait sur ce simple fait que des malades dont l'autopsie avait révélé l'absence congénitale de capsules surrénales n'avaient pas présenté dans leur vie de mélanodermie. Mais les partisans de la théorie fonctionnelle répondaient qu'il existe des glandes surrénales accessoires dans l'organisme ayant pu, dans des autopsies, passer inaperçues à des observateurs non avertis et ces glandes de grosseur minime étaient suffisantes puisque les expériences de Langlois nous ont appris qu'une très petite partie, un onzième environ, du poids total de la glande peut assurer son bon fonctionnement. Les expériences de M. Boinet sur les rats d'égoût ont démontré l'existence de cette suppléance fonctionnelle.

Cette théorie fut loin de rallier tous les suffrages Philippeaux, Gratiolet, Harley, Berutti, Martin, Magran pour ne citer que les plus anciens, contestèrent ce rôle essentiel des surrénales tel que l'avaient conçu Brown-Séquard.

c) Théorie sanguine

La théorie sanguine considère la mélanodermie comme un trouble pigmentaire d'origine sanguine. Une intéressante expérience avait été pratiquée à ce sujet par Kary: cet auteur avait

transplanté des morceaux de peau blanche sur des nègres et aurait alors constaté le noircissement de ces fragments qui se seraient mis rapidement à l'égalité de ton environnant. Kary expliquait ce processus de pigmentation épidermique par la création de nouveaux vaisseaux et voyait dans cette expérience une confirmation de la théorie sanguine. On pouvait répondre que s'il s'était créé, dans ce fait particulier, de nouvelles connexions vasculaires, il avait pu s'y créer également de nouvelles connexions nerveuses entre le nouveau lambeau et l'organisme. Rien, en effet, n'empêchait de le supposer et dans ce cas fallait-il attribuer le rôle principal dans la production du pigment aux vaisseaux ou bien aux nerfs ?

D'ailleurs l'expérience reproduite n'a jamais été positive. Bien au contraire des parcelles de peau de cobaye noir greffées sur des cobayes blancs ont, dans toutes les expériences pratiquées dans la suite, conservé leur coloration primitive.

Telle était la théorie sanguine dans son ensemble et telles étaient les contradictions qu'elle soulevait.

Preuve de l'origine sympathique du vitiligo chez les addisoniens

Les diverses hypothèses telles que nous les avons énoncées peuvent-elles expliquer la pathogénie de la melanodermie, d'abord, et du vitiligo, ensuite, puisque nous ne séparons pas ces deux manifestations cutanées chez les addisoniens ?

La théorie fonctionnelle ne peut suffire : assurer que la pigmentation endocrinienne résulte d'un désordre nutritif spécial qui apparaît lorsqu'une ou plusieurs glandes sont troublées dans leur fonctionnement d'une façon durable, c'est ne pas donner à l'esprit une explication suffisante. Et d'ailleurs si ce trouble nutritif spécial peut expliquer une hyperpigmentation générale comme la melanodermie, s'il peut expliquer une dépigmentation comme le vitiligo, soit par un hypofonctionnement des glandes endocrines soit par leur hyperfonctionnement, il ne peut certainement pas expliquer l'association de ces deux symptômes : melanodermie et vitiligo réunis, comme ils se produisent parfois, comme ils se sont manifestés dans les observations que nous présentons.

En tous cas le vitiligo rend peu vraisemblable la théorie fonctionnelle et dans celle-ci l'hypothèse de la fonction pigmentoly-

tique des surrénales, fonction ayant pour objet de détruire constamment des matières pigmentaires en circulation dans le sang, car si la mélanodermie pouvait, dans cette théorie, s'expliquer par une lésion des capsules surrénales entraînant aussi l'arrêt de cette fonction pygmentolytique et l'accumulation des matières pigmentaires dans les tissus, comment expliquer le vitiligo ?

La théorie sanguine ne peut nous satisfaire davantage. L'adopter c'est oublier que ces manifestations dyschroniques « relèvent d'un processus protoplasmique dont le siège se trouve dans les cellules épidermiques, et non d'une digestion et d'une transformation par ces dernières de l'hémoglobine du sang dont d'ailleurs on expliquerait difficilement la migration vers l'épiderme » (Sezary).

L'existence de certains faits étant apparue dans le diabète bronzé tels que la fragilité globulaire ou des phénomènes hémolytiques pouvaient donner une certaine vraisemblance à cette théorie : la mélanine subirait une transformation en pigment ferrique. Encore faudrait-il expliquer le passage de ces granulations du derme jusque dans l'épiderme !

D'ailleurs l'expérience suivante infirme la théorie sanguine : c'est tout simplement la production expérimentale, *in vitro*, de pigment dans les fragments de peau humaine conservés à l'étuve (Meirowski, Roenigstein, Neuburger).

Si la théorie sanguine n'arrive point à expliquer la mélanodermie, elle explique encore moins le vitiligo, car pourquoi cette localisation de plaques claires ? Est-ce à cause d'une irrigation défectueuse par places ? Mais alors l'irrigation des vaisseaux sains étant sous la dépendance du sympathique, on aboutit à la théorie nerveuse.

Et force nous est donnée de nous tourner vers cette théorie.

Seule la théorie de l'origine nerveuse, et en précisant, de l'origine sympathique de la mélanodermie et du vitiligo peut nous fournir une hypothèse satisfaisante.

Déjà Jaccoud expliquait fort bien cette hypothèse : l'« hyper-sécrétion pigmentaire, disait-il, doit être rapportée à cette partie du système nerveux qui intervient dans les actes sécrétoires ; je dirai même que c'est le système des nerfs sympathiques vasomoteurs qui est ici en cause ; ils participent nécessairement, eux aussi, à l'excitation qui a son point de départ dans les capsules surrénales et son centre d'irradiation dans les ganglions semi-lunaires et l'hyperémie pigmentaire sur la muqueuse et

dans les viscères est le résultat de cette modalité fonctionnelle anormale. »

Les expériences de Paul Bert, Milne Edwards, M. Pouchet, Vulpian sur le mimétisme ont montré que les modifications de couleur si curieuses du caméléon et de la grenouille sont dues à la contraction et à l'étalement d'énormes cellules pigmentaires du derme dont le fonctionnement est sous la dépendance directe du système nerveux sympathique. Evidemment ces intéressantes expériences ne sont pas un argument en faveur de la théorie nerveuse de la mélanodermie et du vitiligo. Nous reconnaissons qu'il y a là deux phénomènes distincts, le mimétisme qui est physiologique, et la mélanodermie qui est pathologique. D'ailleurs il s'agit là de modifications atteignant des cellules spéciales, les chromoblastes, qui existent dans le derme de ces animaux, et que l'on ne trouve pas dans celui de l'homme. On ne saurait identifier ces deux phénomènes. Nous ne rappellerons donc pas ces expériences pour en tirer une preuve à l'appui de la théorie nerveuse de la mélanodermie et du vitiligo des addisoniens ; mais nous pouvons prétendre qu'elles n'en diminuent pas la valeur, comme certains auteurs ont pu le supposer.

Un des faits les plus probants en faveur du rôle du sympathique dans les pigmentations surrénales et notamment le vitiligo est la symétrie que celui-ci affecte dans sa disposition lorsqu'il apparaît chez des addisoniens. M. le professeur Sergent a récemment rappelé cette intéressante disposition topographique.

Cette symétrie n'est peut-être pas toujours absolument mathématique, mais elle est très apparente et caractéristique. Nous avons eu l'occasion de la constater avec sa netteté la plus absolue dans deux cas que nous avons observés : à la Charité où nous vîmes, dans le service de M. le professeur Sergent, une malade addisonienne présentant un vitiligo à disposition nettement symétrique (voir obs. I) et à l'Hôtel-Dieu de Marseille, dans le service de M. le professeur Boinet (obs. VII). Ce n'est évidemment pas toujours une symétrie absolue, disions-nous, c'est-à-dire qu'à une tache d'une certaine dimension située en un point parfaitement localisé ne correspondra pas sur l'autre segment du corps une tache qui dans sa situation, sa forme, son orientation, ses dimensions, sera en tous points la

1. René Porak suppose que les lipoïdes entraînent des substances toxiques dans les surrénales et que la corticale sépare substances et lipoïdes. De ce travail de remaniement des lipoïdes résulteraient les pigments.

jumelle de la première. Mais on constate que les dispositions en traînées, en placards que l'on observe au niveau des épaules, des coudes, des reins, des mollets ont leur symétrique régulièrement et pareillement ordonné, par rapport à l'axe du corps, et non superposable. Cela frappe au premier abord, attire l'attention ; seul, un examen minutieux et prolongé permet de constater dans le réseau les légères nuances de forme ou de nombre qui peuvent exister dans les taches de droite et celles de gauche. Encore la symétrie est-elle parfois parfaite (voir obs. VII et XII).

En présence d'une pareille distribution topographique il est difficile de ne pas faire intervenir l'influence régulatrice du système sympathique.

Critiques opposées à la théorie sympathique. Essai de justification de cette théorie. — La théorie sympathique de la mélanodermie et du vitiligo a été l'objet de nombreuses critiques. Nous allons les passer rapidement en revue et nous efforcer de la justifier.

Il faudrait d'abord établir, a-t-on dit, que la mélanodermie succède fréquemment au vitiligo, ce qui n'est pas la règle.

Nous ne cherchons nullement à prouver que le vitiligo est la règle chez des addisoniens ; il est même plutôt rare ; mais nous en présentons quelques cas indiscutables. Pour ce qui est du moment de son apparition dans l'évolution de la maladie et la question de savoir si la mélanodermie lui succède ou le précède, c'est là un point difficile à établir : les malades nous renseignent difficilement sur cette question ; on ne s'inquiète pas en général d'une tache brune ou d'une tache blanche au point de préciser quelle est celle qui est apparue la première. Dans le cas que nous observâmes à la Charité (obs. I), la malade ne pût fournir ces renseignements qui lui étaient demandés de façon précise ; elle finit par conclure qu'au moment où elle s'inquiéta de la modification de coloration de sa peau, les taches brunes et les taches blanches existaient déjà toutes deux. Le vitiligo peut apparaître avec la mélanodermie, ou bien après elle, mais en général il paraît la précéder plutôt que la suivre. Ce fait ne nous paraît d'ailleurs pas avoir une réelle importance.

Bien autrement intéressant est l'argument suivant : « Il faut admettre, dit M. Sézary, que le vitiligo lui-même est d'origine nerveuse, ce qui n'est nullement établi, sinon il faut admettre l'origine nerveuse de certains naevi et de beaucoup de dermatoses ; on tend d'ailleurs, de plus en plus, à considérer le viti-

ligo comme une lésion primitive de la peau, comme une syphilitide pigmentaire (Milian). »

Qu'il y ait un vitiligo, et c'est le plus fréquent, d'origine syphilitique, cela est indiscutable. Nous avons cité quelques-uns des auteurs qui ont émis l'hypothèse de cette étiologie appuyée sur des faits cliniques incontestables; cette théorie est actuellement aussi vraie en présence des observations de MM. Crouzon et de De Brun du 23 juin 1921 et de MM. André Léri et Cochez le 23 juillet 1920 qu'elle l'était au temps où MM. Pierre-Marie et Crouzon l'énonçaient pour la première fois le 6 novembre 1902 à la Société de Dermatologie. Mais il est des vitiligos apparaissant en dehors de toute lésion spécifique, nous l'avons dit, et il nous paraît difficile de faire du vitiligo d'un basedowien ou d'un addisonien paraissant indemnes de toute spécificité une syphilitide pigmentaire.

Le vitiligo peut se produire au cours de toutes les maladies de la moelle et de l'encéphale même d'origine non spécifique, dans l'aliénation mentale (Pons), la chorée (Malinckrodt), la lèpre (De Brun), la syringomyélie (Roger et Delmas) ou même à la suite d'émotions morales; c'est ainsi qu'on peut expliquer l'albification des cheveux qui atteint certaines personnes à la suite de violents effrois ou de profondes émotions. Thomas Morus ¹⁾ voit, en attendant son supplice, ses cheveux blanchir en une nuit; Marie-Antoinette, dans sa prison, blanchit dans les quelques jours qui précèdent son exécution!

La preuve directe de l'origine nerveuse de certains vitiligos a été fournie par Déjerine, Auspitz, Schwimmer, Pitres, Vaillard. Les thèses d'Arnozan et de Leloir contiennent de nombreux exemples de vitiligo survenu à la suite de lésions périphériques; Gougerot a cité un cas de vitiligo post-traumatique diffusant autour d'une blessure de guerre, Hoffmann un autre cas où il était également consécutif à un traumatisme et donc, assurait-il, d'origine nerveuse; Déjerine a noté l'altération des nerfs de la peau qui l'accompagne (1881), après Leloir et Chabrier qui avaient constaté le même fait en 1876. Lebrun a réuni dans sa thèse de nombreux cas de vitiligos d'origine nerveuse (Lille, 1886); Cléret signale son origine sympathique indéniable en en présentant quelques observations chez des thyroïdiens.

Beaucoup d'auteurs estiment qu'une des preuves de son ori-

1. Thomas Morus, chancelier d'Angleterre sous Henri VIII périt sur l'échafaud à cause de son attachement au catholicisme.

gine sympathique est la disposition métamérique qu'il affecte dans sa distribution : Bote observe le vitiligo en bande d'origine congénitale (Jassy, 1916) ; Bacaloglu et Parhon le vitiligo en ceinture (1) ; Klippel et Weill le vitiligo métamérique (1920) ; Dufour a également rapporté à la Société belge de Dermatologie (Bruxelles, 1902) le vitiligo symétrique ; Testut, étendant son champ d'observations, a étudié dans sa thèse la symétrie dans les affections de la peau en général.

Et la preuve sympathique de nombreuses dermatoses a été admise par beaucoup d'auteurs. Tout dernièrement MM. Laingnel-Lavastine et Tinel ont présenté à la Société médicale des Hôpitaux (9 juillet 1920) le cas d'un malade qui se trouvait être atteint d'un *nœvus* congénital à topographie en apparence radiculaire présentant une certaine irrégularité, un état marbré et même quelques petits placards de coloration normale. Les auteurs concluaient à une topographie pseudo-radiculaire (2) et correspondant à un territoire sympathique et l'étude des réactions vaso-motrices leur montrait que « le *nœvus* résultait d'une paralysie vaso-motrice contrastant avec l'intégrité relative des réactions sudérales et pilo-motrices ».

Plus récemment encore (14 juillet 1921) René-A. Gutmann et Jacques Dalsace ont publié un cas de *nœvus* pigmentaire diffus à topographie sympathique présentant d'ailleurs des modifications vasculo-sécrétoires qui ne laissent aucun doute sur côté l'origine de la pigmentation : pression artérielle inférieure du malade, sudation à peu près nulle, prédominance homolatérale du réflexe oculo cardiaque. Et les auteurs concluaient que « la recherche des signes sympathiques doit entrer dans l'examen clinique des malformations pigmentaires ».

La symétrie, elle seule, signe l'origine nerveuses des pigmentations telles que le vitiligo des addisoniens ; c'est là un caractère propre de la pathologie du sympathique

C'est d'ailleurs, sous une manifestation douloureuse, et non plus pigmentaire, une topographie fréquemment réalisée dans les champs synesthésalgiques observés au cours de certaines *causalgies* (Tinel).

1. Nous avons récemment observé à l'Hôtel-Dieu de Marseille un cas de vitiligo en ceinture. Le vitiligo congénital affecte également souvent une répartition symétrique ; nous en avons observé un cas à l'hôpital Salvator de Marseille dans le service de M. le Dr Roux-Lacroix.

2. Klippel et Weill qui ont décrit le *nœvus* à distribution radiculaire et l'apparentent étroitement au vitiligo admettent cependant qu'il y a des *nœvi* à topographie sympathique.

Donc on peut admettre l'origine sympathique du vitiligo des addisoniens comme de certains naevi et de beaucoup d'autres dermatoses. Est-il nécessaire de citer les principaux auteurs qui ont signalé l'étiologie nerveuse de beaucoup d'affections de la peau : Alibert, Chauvet, Cannet, Nottat, Axenfeld, puis Payet, Keen, Cotard, Parrot, Børensprung, pour n'en citer que quelques-uns. Parmi ces affections de la peau on cite surtout l'état ichtyosique, l'eczéma, l'épaississement ou amincissement des téguments, les vésicules, les bulles, les éruptions zostériformes. La gangrène symétrique de Raynaud n'est-elle pas une manifestation cutanée d'une dysdynamie du système sympathique vasculaire (Chauvet)? Méconnaître l'origine nerveuse de certaines dermatoses serait méconnaître le rôle trophique dévolu aux filets nerveux; ce serait refuser le droit de cité au chapitre considérable des trophonévroses dont le nombre va en croissant et dont l'étude groupe autour d'une même cause Américains et Français : les Brown-Séquard, les Vulpian, les Charcot, les Weir Mitchell, les Mirehouse !

Un autre argument opposé à la théorie sympathique des pigmentations addisoniennes est le suivant :

La pigmentation d'origine sympathique assure-t-on est indéniable. Elle est prouvée par les observations anatomo-cliniques d'André Thomas, ensuite par les expériences de Cicanovitch : cet auteur provoque une pigmentation de l'oreille du lapin après section du sympathique cervical. Mais cette pigmentation s'accompagne de troubles vaso-moteurs thermiques, sudoraux et pilo-moteurs et l'irritation chronique que provoquent les troubles vaso-moteurs, est la cause qui, « chez des sujets prédisposés par leurs lésions viscérales, au même titre que le vésicatoire dans l'épreuve de Jacquet et Trémoilières », fait apparaître les troubles de pigmentation. Autrement dit, la pigmentation d'origine sympathique a pour caractères essentiels de s'accompagner de troubles sympathiques et ce critérium fait défaut dans la pigmentation ou la dépigmentation addisonienne; donc celles-ci ne sont pas d'origine sympathique.

Nous ferons d'abord remarquer qu'il est difficile de mettre en parallèle la tache pigmentaire de l'oreille du lapin après la section du sympathique cervical et la mélanodermie généralisée de l'homme dans l'addisonisme. La première n'a qu'une valeur de localisation, la deuxième est généralisée. Cette pigmentation n'a « rien de comparable à la maladie d'Addison ».

De plus le vitiligo ainsi que la mélanodermie s'accompagnent parfaitement de troubles sympathiques.

C'est ainsi qu'on peut observer un réflexe oculo-cardiaque nettement inversé : 27-29 chez notre malade de l'Hôtel Dieu de Marseille ; la sudation est souvent nulle ou diminuée : on peut la mettre en évidence par l'injection de 1 centigramme de pilocarpine. On peut observer des réactions pilo-motrices ou la tache blanche de Hallion et Laignel-Lavastine produite par pression du doigt, à condition que la mélanodermie soit peu accusée ; on l'éprouve de la raie blanche de Tinel prouvant l'exagération remarquable de la contractilité idio-musculaire des muscles lisses des artérioles. Il faudrait pouvoir enregistrer le pouls capillaire pris sur le pouce au pléthysmographie digital d'Hallion et Comte. Cependant n'ayant pas eu à notre portée les moyens nécessaires pour rechercher toutes ces délicates épreuves, nous nous sommes contentés de signaler dans nos observations, outre le réflexe oculo-cardiaque, les troubles de sudation, les troubles pileux et les troubles trophiques et vaso-moteurs.

Mais, il est un trouble trophique permanent qui accompagne les pigmentations cutanées : c'est la sclérodermie « atrophie et amincissement de la peau qui devient pâle, lisse et luisante ». Cette sclérodermie a été déjà signalée dans la maladie de Basedow, par Sainte-Marie, Dubrenilh, Chantemesse et Courcoux, Sabrazès, Lereboullet à tel point que l'opothérapie thyroïdienne est employée contre elle avec succès (Lancereaux, Ménétrier et Bloch, Beurmann, Paulesco, etc.) Dans la maladie d'Addison elle est rapportée par Schulz, par Rossbach, par l'éréol et d'autres auteurs. Nous avons eu l'occasion de l'observer dans sa forme la plus nette chez la malade de la Charité dans le service de M. le professeur Sergent : c'était une véritable peau de bois qui recouvrait le corps de cette malade lui donnant un aspect lisse, tendu, effaçant les rides. Elle est également rapportée dans l'observation n° 4 où tout le corps mais surtout les téguments de doigts et des mains offraient la lésion sclérosique, se collant sur les os et gênant les mouvements. Dans tous ces cas on notait l'association de mélanodermie, vitiligo et sclérodermie formant ainsi une triade symptomatique.

PATHOGÉNIE DU VITILIGO CHEZ LES ADDISONIENS

D'après M. le professeur Sargent on pourrait envisager ainsi la pathogénie du vitiligo des addisoniens :

Il est probable que le système sympathique est chargé de la répartition pigmentaire à la surface des téguments. Le trouble apporte dans cette fonction par une lésion des surrénales produit de la mélancolie que on du vitiligo. Ce trouble de fonctionnement peut être dû :

1° Soit à une irritation de voisinage du sympathique en contact avec les surrénales altérées ;

2° Soit à un apport de ces glandes malsades retentissant sur le sympathique et troublant son fonctionnement.

Cette deuxième hypothèse permet de comprendre que l'on ne trouve pas de manifestations mélancoliques ou vitiliginenses dans certains cas de tumeurs surrénales comprenant le système sympathique. Elle permet également d'expliquer l'amélioration obtenue dans l'évolution de ces pigmentations par l'opothérapie.

Pour expliquer le mécanisme intime de cette sécrétion et de son action sur le sympathique on peut supposer qu'elle possède une action régulatrice sur la fonction de répartition pigmentaire dévolue au système sympathique ; dans ce cas, les modifications de pigmentation seraient dues à une insuffisance glandulaire.

V

LE VITILIGO DANS L'ASSOCIATION SYMPATHICO-ENDOCRINIENNE

Un dernier argument pouvait encore être soulevé contre l'origine sympathique du vitiligo tout comme de la mélanodermie. C'est le suivant :

Ces modifications cutanées ne sont pas d'origine nerveuse car elles existent dans des affections endocriniennes autres que la maladie d'Addison.

C'est ce que nous avons signalé audébut de notre thèse : la mélanodermie existe dans les affections thyroïdiennes, hypophysaires, ovariennes, surrénales, hépatiques, pancréatiques ; le vitiligo également, mais surtout fréquent dans les affections thyroïdiennes et surrénales, bien qu'on l'ait même cité dans les affections du thymus.

Et leur origine n'en est pas moins commune : une altération du sympathique causée par un apport des glandes endocrines.

Et le vitiligo dans les affections des glandes endocrines apparaît alors après la mélanodermie, comme une nouvelle manifestation du lien qui groupe à travers tout l'organisme surrénales et thyroïde comme testicule ou ovaire, hypophyse, thymus et peut-être foie et pancréas même, par l'intermédiaire du système sympathique. Ce symptôme est une attestation nouvelle de la présence de cette chaîne qui unit les divers relais endocriniens. Viennent un de ces relais à être altéré et tout l'organisme s'en ressent tant est étroite la solidarité qui unit l'un à l'autre, tant est puissante la chaîne.

Aux constatations embryologiques qui confirment cette étroite liaison viennent s'ajouter des constatations anatomo histologiques et pathologiques.

L'embryologie nous apprend que l'origine du système nerveux et du système chromaffine est la même : les deux systèmes sont fils d'une même cellule : la sympathogonie.

L'anatomo-histologie nous enseigne que l'hypophyse reçoit des filets sympathiques par le rameau carotidien ; le corps thyroïde par les plexus thyroïdiens qui se terminent à la base des cellules épithéliales des follicules ; l'ovaire par le plexus ovarique formant à son tour des plexus épithéliaux et contenant même des cellules sympathiques isolées (ganglion de Winterhalter) ; le testicule par le plexus spermatique dont les branches se terminent entre les cellules épithéliales. La surrénale, enfin, qui est « le type des organes sympathico-glandulaires » (Claude) reçoit un nombre considérable de rameaux nés du plexus solaire qui vont se terminer par de fines arborisations dans la substance médullaire où l'on peut trouver des cellules nerveuses distinctes (1).

La pathologie nous montre que le syndrome sympathico-endocrinien a une entité bien personnelle, dont les manifestations sont communes aux insuffisances isolées des diverses glandes :

Ainsi le diabète qui fait son apparition tout aussi bien dans l'insuffisance du pancréas où il est fréquent que dans celle de l'hypophyse (travaux de Gushing), parfois chez les myxœdémateux (Gardère, Gelas et Mouriquand), en tout cas dans les syndromes pluriglandulaires (Sevestre, Roussy, Lannes) ;

Ainsi les dystrophies musculaires ou osseuses, créant le nanisme, l'infantilisme du type Brissaud, le gigantisme, l'acromégalie ;

Ainsi des syndromes nerveux et génitaux ; des altérations pilo-motrices, vaso-motrices et sudorales ; des modifications de tension sanguine : hypertension, hypotension : des syndromes cutanés : mélanodermie et vitiligo.

Dans la pathologie sympathico-endocrinienne le vitiligo a donc sa place bien marquée.

C'est à bon droit qu'on doit le considérer, avec les auteurs qui ont eu le mérite de la mettre en lumière dans l'adonisme comme une nouvelle manifestation des synergies glandulaires dont le rôle dans l'organisme apparaît aujourd'hui considérable.

1. Un fait curieux est l'absence des surrénales chez les amencéphales (Apert, *Presse médic.*, 1911).

CONCLUSIONS

1° Le vitiligo, caractérisé par le développement de taches blanches entourées d'hyperpigmentation peut se montrer dans les affections des glandes endocrines, que ces affections soient dues ou non à la syphilis. On l'observe, en particulier, chez certains addisoniens.

2° Chez ces malades son association avec la mélanodermie lui donne un aspect particulier caractérisé par la présence de trois tons de coloration et une topographie à disposition symétrique. Le diagnostic en est facile.

3° Il faut voir dans le vitiligo tout comme dans la mélanodermie des addisoniens des manifestations pigmentaires d'origine sympathique. On note, en effet, leur association avec des symptômes d'ordre sympathique. Ils sont parfois accompagnés d'un trouble trophique intéressant qui est la sclérodermie.

4° Pour expliquer la pathogénie du vitiligo on peut supposer que le système sympathique est chargé de la répartition pigmentaire à la surface des téguments ; le trouble apporté dans cette fonction par une irritation de voisinage des ganglions et filets nerveux ou par un apport endocrinien serait la cause qui détermine les modifications de pigmentation observées chez les addisoniens.

5° Le vitiligo des addisoniens a sa place dans la pathologie de l'association sympathico-endocrinienne dont-il est une manifestation.

Vu : le Président de thèse,
E. SERGENT

Vu : le Doyen
ROGER

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris
P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

- Abelous et Langlois.* — Greffes des capsules surrénales (Société de Biologie, novembre 1893).
- Addison.* — Mémoire de 1885.
- Alezais et Arnaud.* — Recherches expér. et critiques sur la toxicité de la substance des C. S. (Marseille méd., 1889).
- Recherches expérim. sur C. S. (Ibid., 1891).
- Revue de Médecine, 20 avril 1891.
- Anderson.* — On a case of Addison's disease improving on treatment and on the relations hips between Addison's disease vitiligo and alopecia areata (Méd. Press., 1879, n. s., XXVII, 141-143. London).
- Arnozan.* — Thèse d'agrégation, 1880.
- Bacaloglu et Parhon.* — Sur un cas de vitiligo à topographie en ceinture (Nouvelle Iconogr. de la Salpêtrière. Paris, 1913, XXVI, 309-325, 1 pl.).
- Besnier et Doyon.* — Maladies de la peau, 1881.
- Bœuf.* — Thèse Montpellier, 1899.
- Bote (G.-J.).* — Vitiligo en bande d'origine congén. (Bull. et Mémoire de la Soc. méd. et nat. de Jassy, 1915-1916, XXIX, 93-96).
- Boinet.* — Semaine médicale, 1895; Société de Biologie, 27 avril 1895; Marseille médical, 1896.
- Catanzaro Mannino.* — Vitiligine generalizzata coincidente con la sviluppo di una sindrome d'ipertiroidismo (Giornale Italiana di mal. venerie. Milano, 1919, LX, 466-472).
- Chabrier.* — Thèse Paris, 1880.
- Chantemesse et Courcoux.* — Sclerodermie avec atrophie thyroïdienne et mélanodermie (Soc. méd. des Hôp., 3 juillet 1914).
- Chauvet (St.).* — L'infantilisme hypophysaire. Th. Paris, 1213.
- Claude et Gougerot.* — Gaz. des Hôpitaux, juin 1912; Société de Biol., 28 décembre 1907; Journal Physio. et Patho. gén., 15 mai 1918.
- Claude et Piedelievre.* — Sympathique et glandes endocrines (J. méd. français, juin 1921, n° 6).
- Crouzon et De Brun.* — Soc. méd. des Hôpitaux, 23 juin 1921.
- Déjerine.* — Note sur l'altération des nerfs de la peau dans un cas de vitiligo (Bulletin de la Soc. anat. de Paris, 1881).
- Also. Progrès méd. Paris, 1881, 567.
- Delmas et Roger.* — Vitiligo gravidique par hypothyroïdie (Montpellier méd., 1908, XXVII, 92-96).

- Prov. méd. Paris, 1908, XXIII, 304-306.
- Drummond*. — British med. Journal, mai 1887.
- Dufour*. — Cas de vitiligo symétrique (Soc. belge de Dermatol. et Syphil. Bulletin. Bruxelles, 1901-70).
- Fabre*. — Thèse Paris, 1892.
- Faure-Beaulieu, Villaret et Sourdél*. — Pr. Médic., 26 août 1911.
- Fayolle*. — Les Pigmentations cutanées dans le syndrome de Basedow. Thèse Paris, 1914.
- Fereol*. — Soc. méd. des Hôp., 1878, p. 243.
- Sclerodermie with vitiligo Addison's disease (Med. Press. et Circ. London, 1879, n. s. XXVII, 220).
- Fournier et Detot*. — Vitiligo à la suite d'une ovariectomie double, 1900.
- Garnier*. — Les relations fonct. de la thyroïde avec les autres glandes à sécrétion interne (J. Méd. Français, 1921, n° 11).
- Gaucher, Gougerot et Audibert*. — Bulletin Soc. Fr. Dermat. et Syphil., 1913, XXIV, 259.
- Gaudy et Paillard*. — Vitiligo mélaictérique. Origine biliaire de certains vitiligos (Bulletins et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 1908, 3 s. XXV, 309-313).
- Gley*. — Physiologie.
- Théorie thyroïdo-surrénale. Cours 1910-1911. Collège de France.
- Gougerot*. — Vitiligo post-traumatique diffusant autour de la blessure de guerre (Soc. Fr. de Dermat., 259-261).
- Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 1914-1915, XXV, 355.
- Goldwesi*. — Manif. plurigl. dans mal. de Basedow (J. méd. Fr., p. 46, 1^{er} nov. 1921).
- Grunspan (Mlle)*. — Vitiligo. Th. Paris, 1906-1907.
- Guay*. — Thèse Paris, 1893.
- Guillaume (A.-C.)*. — Le Sympathique et les Systèmes associés : Masson. Paris, 1921.
- Quelques notions d'anat. et physiol. médic. relatives au symp. et à ses syst. associés (J. méd. Français, juin 1921, n° 6).
- Gutmann et Dalsace*. — Pigmentation thoraco-abdom. unilatérale avec troubles symp. associés (Soc. méd. Hôp., 14 juillet 1921).
- Hanot et Gilbert*. — Etudes cliniques sur les maladies du foie, 1888.
- Hebra*. — Traité des maladies de la peau.
- Hellé*. — Zur Etiologie Frage der Vitiligo (Dermat. Centralblatt. Berlin, 1919-1920, XXIII, 82).
- Hoffmann*. — Vitiligo traumatica unilateralis im Gebiet des Nervus trigeminus und Plexus cervicalis. Bonn, 1911, B. 38.
- Hollande (M.-A.-Ch.)*. — La formation de la mélanine au cours de la phagocytose chez les Insectes (Soc. Biologie, 15 mai 1920).
- Jaccoud*. — Nouveau dictionnaire de méd. et chir. pratiques. Paris, 1856, V, 673-734.

- Sur les maladies bronzées (Gaz. Hebd., 1864).
- Kaposi.* — Maladies de la peau, 1881.
- Klippel et Weill.* — Vitiligo metam., Vitil. commissural et nævus Vitiligo (Revue neurol. Paris, 1920, XXII, 804-809).
- Presse médicale, 6 mai 1922).
- Laignel-Lavastine.* — Corrélation des glandes à sécrétion interne et leurs syndromes pluriglandulaires.
- Laignel-Lavastine et Courbon (P.).* — Nouv.-Iconogr. de la Salpêtrière, 1918, nos 5 et 6.
- Laignel-Lavastine et Tinel.* — Un cas de nævus pseudo-radulaire du membre supérieur (Soc. Méd. des Hôp., 23 juillet 1920).
- Leloir et Chabrier.* — Altér. des n. cutanés dans un cas de vitiligo (C. R. Acad. des Sc. Paris, 1879, XXXIX, 1037).
- Lereboullet.* — Sclérodémie et opothérapie thyroïdienne (Soc. Méd. Hôp., 1921, p: 1200).
- Léri et Cochez.* — Soc. Méd. Hôp., 23 juillet 1920.
- Letulle.* — Pr. méd., 19 mai 1880.
- Molincrodt.* — Vitiligo und chorea (Monatschr. f. Rinderh. Leipzig à Wien, 1911-12, X, 572-578).
- Marie (P) et Crouzon.* — Vitiligo et syphilis (Annales de Dermatol., 1902).
- Mathieu (A.).* — Un cas de vitiligo probablement symptomatique d'une maladie d'Addison (Bulletin de la Société. Fr. de dermat. et syphil. Paris, 1891, 349-352).
- Murchison.* — Leçons cliniques sur les maladies du foie, 1878.
- Parhon et Goldstein.* — Les sécrétions internes (Pathol. et Physiol.) Maloine, éd.
- Pautrier.* — Bulletin Soc. Fr. Dermat. et Syphil. 1914-15, XXV, 355.
- Pierret et Benoit.* — Apparition d'un vitiligo après psoriasis (Echo méd. du Nord, Lille, 1911, XV, 581).
- Pons.* — Vitiligo chez les aliénés (Mémo. et Bull. Soc. Méd. et Chir., Bordeaux, 1891).
- Porak (R.).* — L'insuffisance surrénale (G. H., 1921, n 95).
- Pouchet.* — Comptes rendus Soc. Biologie, 1875.
- Raymond.* — De la pigment. dans le mal d'Addison (Arch. de Physiol., 1892).
- Raynaud.* — Vitiligo et goître exopht., thèse Paris, 1875.
- Rénon, Dellile et Monnier-Villard.* — Société Médicale des Hôpitaux. 5 février 1909.
- Robin.* — Art. Mélanose, Dict. Déchambre.
- Rosbach.* — Addisonische krankheit und Scleroderme (Arch. f. path. anat., etc., Berlin, 1870, 1-566-591, l. 100-122).
- Roussy.* — Les gl. à sécrétion int. Leurs rapports au point de vue de l'anat. et de la physiol. pathol. (Paris méd., 1911).

- Sabrazés.* — Sclérodermie et goitre exopht. (Soc. dermat. et syphil., 17 mai 1921).
- Sainte Marie.* — Th. Paris, 1887.
- Schultz.* — Sclerodermie et maladie d'Addison (Neurolgisches Centralblatt).
- Sergent (Emile).* — Pathogénie du syndrome addisonien (Journal de Méd. et Chir. pratiques, 10 juin 1913).
- Quelques réflexions sur la pathog. du syndrome addisonien. Débilité surrénale et valeur sémiologique de la mélanodermie (Soc. méd. des Hôp. séance, 3 juillet 1914).
- Etudes cliniques sur l'insuffisance surrénale 1898-1920. Maloine, Paris, 1920.
- Le vitiligo chez les addisoniens. Leçon clinique faite à la Charité le 1^{er} mars 1922.
- Note pour servir à l'étude de la pathol. des C. S. (en collab. avec M. Léon Bernard (Soc. Biol., 24 déc. 1898).
- La maladie d'Addison et le syndrome de l'insuffisance capsulaire (en collabor. avec M. Léon Bernard) (Congrès intern. Paris, 1900. Section de Path. int.).
- Sergent, Ribadeau-Dumas et Babonneix.* — Sympathique et glandes endocrines par Lereboullet, Harvier, Guillaume et Carrion. Maloine éd. Paris, 1921.
- Szary.* — Pathol. et sémiol. des mélanod. du type addisonien (Presse Méd., n° 29, 9 avril 1921).
- Les mélanodermies d'origine endocrinienne (J. méd. fr., n° 11, novembre 1921).
- Sourdel.* — Th. Paris, 1911-1912.
- Sourdel et Claude.* — Le syndrome d'insuff. plurigland. de l'adulte (J. m. fr., 1921, n° 11).
- Talamon.* — Soc. anat., 1879, p. 536.
- Testut.* — De la symétrie dans les affections de la peau. Th. Paris, 1876.
- Thomas (André).* — Syndrome du ganglion cervical inférieur du grand sympathique (Pr. méd., 27 juin 1918).
- Le reflexe pilo-moteur. Masson, éd.
- Tinel.* — La causalgie et les algies sympathiques (J. méd. fr., 1921, n° 6).
- Origine symp. de la causalgie (Soc. neurol., 8 nov. 1917).
- Trousseau.* — Cliniques médicales.
- Bulletin Acad. de Médecine. Paris, 1855-1856, XXI, 1036-1056.
- Verne (J.).* — Etude histochimique de la formation de la mélanine chez les crustacés (Soc. Biol., 19 mai 1920 et 26 juin 1920).
- Vidal.* — A propos d'un cas de vitiligo chez un addisonien (Soc. méd. Hôpitaux, 13 décembre 1878).
- Vulpian.* — Les Pigmentations cutanées. Th. Paris, 1867.

Impr de la Faculté de Médecine, 15, rue Racine, Paris. — 5543-22
